

Année 1955

826

N°

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

DISTEL René

né le 25 février 1924 à Fribourg (Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le

LA METHODE DES MICROELECTRODES APPLIQUEE A L'ETUDE DE
LA PHYSIOLOGIE ET DE LA PHARMACODYNAMIE
DES TISSUS CARDIAQUES.

Président : Monsieur le Professeur Hazard

Travail effectué au Laboratoire de Physiologie des
fonctions à la Sorbonne : Prof. A.M. Monnier.

Edition A.G.E.M.P.

NOM DU CANDIDAT : DISTEL

PRENOMS : René

Date de la Soutenance :

N° :

1.

DISTEL René
La méthode des micro-
électrodes appliquée à
l'étude de la Physiologie
et de la Pharmacodynamie
des tissus cardiaques
Thèse Med. Paris 1955
N°
Dact.in-4° 47p. +5h.t.
Editions AGEMP 1955

2.

DISTEL René
La méthode des micro-
électrodes appliquée à
l'étude de la Physiologie
et de la Pharmacodynamie
des tissus cardiaques
Thèse Med. Paris 1955
N°
Dact.in-4° 47p. +5h.t.
Editions AGEMP 1955

3.

DISTEL René
La méthode des micro-
électrodes appliquée à
l'étude de la Physiologie
et de la Pharmacodynamie
des tissus cardiaques
Thèse Med. Paris 1955
N°
Dact.in-4° 47p. +5h.T.
Editions AGEMP 1955

4.

DISTEL René
La méthode des micro-
électrodes appliquée à
l'étude de la Physiologie
et de la Pharmacodynamie
des tissus cardiaques
Thèse Med. Paris 1955
N°
Dact.in-4° 47p. +5h.t.
Editions AGEMP 1955

Année 1955

N°

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

DISTEL René

né le 25 février 1924 à Fribourg (Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le

LA METHODE DES MICROELECTRODES APPLIQUEE A L'ETUDE DE
LA PHYSIOLOGIE ET DE LA PHARMACODYNAMIE
DES TISSUS CARDIAQUES.

Président : Monsieur le Professeur Hazard

Travail effectué au Laboratoire de Physiologie des
fonctions à la Sorbonne : Prof. A.M. Monnier.

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUDRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN..... Léon BINET.
(membre de l'Institut)

ASSESEUR..... Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie.....	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLET-BERT (P.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R.)
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale.....	N...
	(Hôtel-Dieu..... BROCC (P.)
Cliniques	{ Broussais..... DE GAUDART-D'ALLAINES (P.)
Chirurgicales	{ Salpêtrière..... MONDOR (H.)
	{ Cochin..... QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique ...	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puériculture	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique gynécologique	FUNK-BRENTAN (P)
	{ Hôtel-Dieu
Cliniques	{ Bichat
médicales	{ Cochin
	{ Broussais
Clinique médicale d'Hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (L)

Cliniques	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P)
obstétricales	{ Baudelocque	LEVY-SOLAL (E)
Clinique ophtalmologique	{ Port-Royal	LACOMME (M)
Clinique oto-rhino-laryngologique		VELTER (E)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)		AUBIN (A)
Clinique psychiatrique infantile		RICHTET (C)
Clinique rhumatologique et sociale		HEUYER (C)
Clinique stomatologique		COSTE (F)
Clinique thérapeutique chirurgicale		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		SENEQUE (J)
Clinique urologique		LEMAIRE (A)
Embryologie		FEY (B)
Génétique		GIROUD (A)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		LAMY (M)
Histologie		MOUQUIN (M)
Hygiène et Clinique de première enfance		CHAMPY (C)
Hygiène et médecine préventive		CATHALA (J)
Médecine du Travail		JOANNON (C)
Médecine Légale		DESOILLE (H)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		PIEDELIEVRE (R)
Pathologie chirurgicale		GAILLARD (H)
Pathologie exotique		MENEGAUX (G)
Pathologie expérimentale et comparée		LAVIER (G)
Pathologie humorale et immunologique expérimentale (Chaire à titre personnel)		LENEGRE (J)
Pathologie médicale		MERKLEN (F.P.)
Pathologie et thérapeutique générales		BARIETY (M)
Pédiatrie sociale		GARCIN (J)
Pharmacologie et matière médicale		MARIE (J)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel) ..		HAZARD (R)
Physiologie		DOGNON (A)
Physique médicale		BINET (L)
Radiologie médicale		STROHL (A)
Technique chirurgicale		DESGREZ (H)
Thérapeutique		MOULONGUET (P)
		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	(DEBEYRE (J)
Anatomie Pathologique	(DELMAS (A) Pr.s.ch. (N... (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P. Pr.s.ch. (BUSSE (F) (GUYGOU C) (FASQUELLE (R) (NEVOT (A) (BOURLIERE (F) (ETTORI (J) Pr.s.ch. (JAYLE (M.F.) Pr.s.ch. (SCHAPIRA (G) (DUPERRAT (F)
Bactériologie	
Biologie Médicale	
Chimie Médicale	
Dermato-Syphiligraphie	

Histologie	(BULLIARD (H) Pr. s. ch. (COUJARD (R) (N ...
Hydrologie	DEBRAY (C)
Hygiène	(BOYER (J) (DEPARIS (M)
Médecine Légale et du Travail	(DEROBERT (L) (GAULTIER (M) (HADENGUE (A)
Neuro-Chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	SEZE (S. de)
Obstétrique	(CRASSET (J) (LEPAGE (F) (MAYER (M) (MERCER (R) (MORIN (P) (RAVINA (J) (VARANGOT (J)
Ophtalmologie	(OFFRET (G) (DESVIGNES (P)
Orthopédie	JUDET (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	(HALPHEN (E) Pr.s.ch. (AUBRY (M) (MADURO (R)
Parasitologie	(BRUMPT (L) CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	(ABOULKER (P) (BAUMANN (J) (GOSSET (J) (HUGUIER (J) (LAURENCE (G) (LEGER (L) (LORTAT-JACOB (J) (OLIVIER (Cl) (PABOVANI (P) (PCILLEUX (M) (ROUX (M) (RUDLER (J.C.) (VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	N...
Pathologie médicale	BERNARD J. (BOUDIN (G) (CASTAIGNE (P) (COMTE (M) (DECOURT (J) (DOMART (A) (DREYFUS (Gilbert) (FAUVERT (R) (HAMBURGER (J) (KOURILSKY (R) (LAMOTTE (M) (LAROCHE (C) (MILLIEZ (P) (PEQUIGNOT (H) (PERRAULT (M) (RAMBERT (P) (THIEFFRY (St) (TURIAT (J)

Pédiatrie	{ JOSEPH (R) LAPLANE (R) N...
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.) Pr.s.ch. CHEYMOL (J.H.) Pr.s.ch.
Physiologie	{ BARGETON (D) Pr.s.ch. PARROT (J.L.)
Physique Médicale	{ DJOURNO (A) Pr.s.ch. GOUGEROT (L)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	BARUK (H)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Stomatologie	{ CERNEA (P) CHAPUT (Mme A)
Thérapeutique	PERRAULT (chargé de l'enseignement)
Urologie	KUSS (R)

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V(Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
Clinique Chirurgicale	AMEJINE (A) PATEL (J) SICARD (A)
Clinique Médicale	BROUET (G) CACHERA (R) HAGUENEAU (M) Pr.s.ch. MARCHAL (G) SOULIE (E)
Clinique Obstétricale	ECALLE (G)
Clinique Ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique Urologique	COWVELAIRE (R)

	MM.
Secrétaire Général de la Faculté	MOREL (J)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur, chargé de la direction	Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	Milles DUMAITRE (P), LE NOIR (G), METIN (F), QUIEVREUX (E).

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR E. CORABOEUF

Docteur es Sciences
Chargé de Recherches au Centre National de la Recherche
Scientifique

Qui nous a enseigné ces techniques
et nous a dirigé dans ces recherches.
En témoignage de notre reconnaissance
et de notre amitié.

AU DOCTEUR ET AUX MEDECINS DE
L'HOPITAL NOTRE-DAME DE BON-SECOURS

Qui ont tant contribué à notre
formation médicale.
En témoignage de nos remerciements
pour leur enseignement et leur
exemple.

A MES PARENTS ET AMIS

Auxquels je dois d'avoir pu
entreprendre et poursuivre
mes études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RENE HAZARD

Professeur de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine de Paris

qui nous a encouragé à entreprendre
cette étude et nous a fait le grand
honneur d'accepter la présidence
de notre thèse.

En témoignage de notre profonde
et respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A.M. MONNIER

Professeur de Physiologie des Fonctions
à la Faculté des Sciences de Paris

Qui nous a accueilli dans son
laboratoire et nous a fait
bénéficier de sa grande expérience.
En témoignage de notre admiration,
de notre reconnaissance et de notre
respectueux attachement.

HISTORIQUE

C'est dans le domaine de la biologie végétale qu'Osterhout (1931) utilisait une microélectrode insérée dans une seule cellule pour mesurer le potentiel de membrane.

Plus tard, la méthode fut appliquée à l'étude de l'axone géant de seiche (*Loligo forbesi*).

L'électrode de 70 μ de diamètre était piquée longitudinalement dans une extrémité de la fibre disséquée, enfoncée de 10 à 15 μ . Ce dispositif permit de mesurer le potentiel d'action et le potentiel de repos. Hodgkin et Huxley montrèrent qu'un tel dispositif n'empêchait pas une survie de plusieurs heures et n'altérait pas les potentiels d'action enregistrés par les méthodes externes.

(Hodgkin et Huxley 1939, 1945, Curtis et Cole 1940, 1942, Marmont 1949, Hodgkin et Katz 1949)

Cette méthode applicable à l'axone géant de seiche ne l'était pas aux fibres musculaires ou aux fibres nerveuses banales, mais au laboratoire de Gérard on montra qu'il était possible de piquer transversalement une électrode plus fine sans dommage appréciable. Si, sur ce matériel, on utilise une électrode de 2 μ , on aperçoit une baisse de potentiel de membrane, mais si on utilise une électrode dont le diamètre est inférieur à 1,5 μ le potentiel de membrane reste inchangé à 1 ou 2 % près. En plaçant une deuxième électrode aussi fine à 200 μ de la première, l'enregistrement électrique du potentiel de membrane n'est pas modifié. (Graham et Gérard 1943, Ling et Gérard 1949, Nastuk et Hodgkin 1950). La méthode pouvait s'appliquer à l'étude des fibres myélinisées et aux muscles striés de la grenouille. Woodbury J.W. et Woodbury L.A. (1950)

Depuis cette méthode a été appliquée aux matériels les plus variés.

Coraboeuf et Weidmann (1949) l'appliquèrent à l'étude des fibres de Purkinje. Draper et Weidmann (1951) précisèrent la technique en mesurant les valeurs du potentiel de membrane et en décrivant le potentiel d'action qu'elle permettait d'observer.

Depuis les origines de l'électrocardiographie (Waller 1887, Einthoven 1903, Wilson), d'innombrables travaux ont

été consacrés à l'électrocardiographie. Mais ce n'est qu'en 1949 que Coraboeuf et Weidmann appliquèrent la méthode des électrodes capillaires ou micro-électrodes à l'étude des fibres de Purkinje. Draper et Weidmann (1951) précisèrent les détails de cette technique qui en quelque sorte permet l'étude de la microélectrophysiologie du coeur. L'emploi d'électrodes capillaires facilité par les grandes dimensions des fibres de Purkinje ont permis de confirmer de nombreux résultats obtenus antérieurement par l'enregistrement de l'activité électrique globale du tissu. Mais cette nouvelle méthode présente de nombreux avantages. En effet avec électrodes externes le shunt produit par les tissus eux-mêmes diminue considérablement l'amplitude des phénomènes et altère leur allure véritable. D'autre part on enregistre ainsi l'activité électrique d'un grand nombre d'éléments, ce qui complique l'interprétation, d'autant plus que tous les éléments cellulaires n'ont pas les mêmes caractéristiques électrophysiologiques.

L'emploi de microélectrodes écarte ces inconvénients appliquées pour la première fois au tissu cardiaque par Weidmann et Coraboeuf (1949) elles ont conduit à des données intéressantes que nous allons exposer concurremment avec les résultats nouveaux que cette méthode nous a permis d'obtenir.

TECHNIQUE

MATERIEL.

Nous utilisons le chien qui semble un animal commode pour l'étude des fibres de Purkinje, dont le réseau est assez facile à reconnaître et à disséquer. La pénétration des micro-électrodes est relativement facile. Nous éliminons cependant les chiens de petite taille où la dissection est plus difficile et les chiens âgés, où la pénétration des microélectrodes est parfois impossible.

D'autres animaux ont été utilisés : le chevreau et le mouton présentent les mêmes avantages que le chien (Draper et Weidmann 1951, Coraboeuf et Weidmann 1954), le veau où la pénétration de la microélectrode est plus difficile mais plus durable.

D'autres matériels ont été utilisés pour l'étude du myocarde. Nous avons essayé le lapin. Burgen et Terroux (1953) Hoffman et Suckling (1952), Trautwein et Zink (1952) utilisent l'oreillette et le ventricule de chat. Brady et Hecht (1953) Lowell, Woodbury et Hecht (1951), Hecht, Lowell, Woodbury et Woodbury, Christopherson (1951) ont expérimenté sur le ventricule de grenouille, Fingl, Woodbury et Hecht (1951) sur le coeur embryonnaire de poulet.

Il semble que le plus souvent, quelque soit le matériel utilisé les résultats sont comparables.

Le chien qui permet l'étude simultanée des différents tissus du coeur nous paraît un matériel assez favorable, mais on peut lui reprocher sa fragilité et le manque de stabilité de ses tissus cardiaques.

EXPERIMENTATION IN SITU

Malgré la fragilité des microélectrodes cette étude est possible sur la grenouille (Woodbury, Woodbury et Hecht 1950, Lowell, Woodbury et Hecht 1953, Brady et Hecht 1953) ou sur le chien : (Hoffman et Suckling 1952, 1953).

Le point délicat de la technique consiste à immobiliser une zone myocardique en évitant l'ischémie. Cette immobilisation a été obtenue chez le chien par compression légère entre un anneau sur la face externe du coeur et un support introduit dans la cavité (Woodbury, Woodbury et Hecht 1952). Chez la grenouille, il est plus commode de remplir les cavités cardiaques d'agar-agar (Woodbury et Woodbury 1950).

Coraboeuf et Boistel ont utilisé chez le chien un anneau externe en matière plastique présentant en regard du coeur une dépression semi-circulaire reliée à une trompe à eau. Une succion modérée immobilise parfaitement une petite zone de tissu myocardique. Il est important de disposer l'ouverture en tenant compte de la vascularisation.

PREPARATION DES ELECTRODES ET ENREGISTREMENT

La préparation des microélectrodes a été décrite par Graham et Gérard (1946) Ling (1948) Hodgkin et Nastuk (1949-1950) Woodbury, Hecht, Christopherson (1951) Burgen et Terroux (1953).

Nous utilisons des tubes de pyrex étirés ayant environ 3mm de diamètre débités en fragments de 6cm de longueur. Nous les chauffons dans une petite flamme de façon à obtenir en leur milieu un étranglement de quelques mm. Cet étranglement est chauffé à nouveau pour être étiré d'un geste brusque. Cette technique est d'un rendement satisfaisant, elle nécessite un peu d'entraînement, mais a l'avantage d'exiger peu de matériel. Les pièces obtenues sont triées au microscope, on ne retient que celles dont le diamètre extérieur est de l'ordre de 1 μ .

Ces électrodes capillaires doivent être rendu conductrices par remplissage avec une solution de KCl 3M. Pour cela il suffit de les plonger dans une solution que l'on porte à l'ébullition, les électrodes étant maintenues sur un support de plexiglas la pointe en bas.

Dès le début de l'ébullition on arrête le chauffage et on établit un vide relatif, lequel plus facilement réglable permet d'éviter une ébullition trop forte qui briserait les pointes. L'ébullition chasse l'air contenu dans les électrodes, au refroidissement elles se remplissent intégralement de solution saline.

Les électrodes ainsi préparées sont maintenues dans la solution de KCl jusqu'à l'emploi.

Un dernier triage au moment de l'utilisation permet de rejeter toutes celles dont la résistance électrique est inférieure à 8 M Ω ou supérieure à 20 M Ω .

Lors des expériences l'électrode est montée sur un porte-électrode par l'intermédiaire d'un joint liquide qui assure un bon contact électrique. Un micromanipulateur permet de la déplacer suivant trois directions.

La microélectrode est reliée à la grille d'un tube électronique monté en "cathode follower" suivi d'un amplificateur à courant continu et d'un oscillographe cathodique sur l'écran duquel on peut photographier les variations du potentiel.

On a ajouté à cet ensemble électronique un appareillage permettant d'étalonner les temps, un autre appareil fournit des tensions étalonnées. Enfin le potentiel enregistré par la microélectrode est envoyé dans un appareil qui fournit un signal sonore dont la hauteur est proportionnelle à la tension d'entrée. Ceci permet d'apprécier les potentiels cellulaires sans quitter des yeux la préparation observée à la loupe binoculaire. (Fig. I)

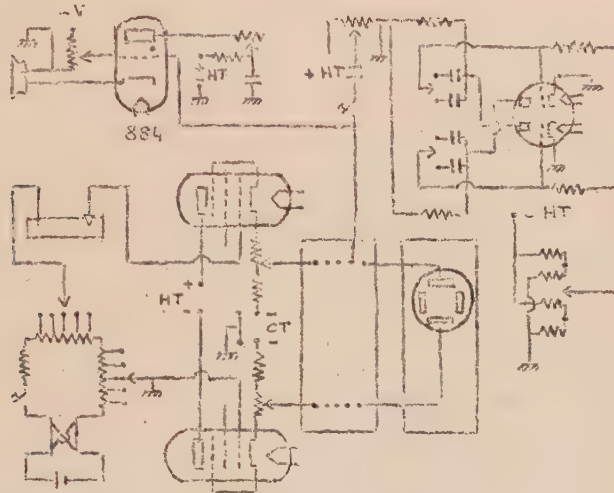


Figure I

Schéma du dispositif d'enregistrement.

A gauche, au milieu : cuve avec microélectrode

En-dessous : étalonnage des tensions

De gauche à droite : cathode follower, 5 étages d'amplification à courant continu, oscillographe cathodique.

En haut à droite : étalonnage des temps, à gauche : dispositif sonore.

Gain maximum : 100.000

Constante de temps d'établissement : 30 microsecondes.

STIMULATION

La pénétration d'une microélectrode dans une fibre cardiaque permet de mesurer le potentiel de membrane. Si cette fibre est douée d'activité spontanée on peut aussi étudier les différentes phases du potentiel d'action. C'est en général le cas du tissu de Purkinje dont un fragment isolé retrouve en une demi-heure ou une heure un "pacemaker". Le tissu myocardique banal, en général, ne présente pas de potentiel d'action spontané. On peut le stimuler électriquement. Pour cela nous utilisons un générateur de

courants rectangulaires. Comme électrode excitatrice on peut utiliser une microélectrode identique à l'électrode réceptrice (Weidmann 1951, 1952) Dans ce cas on est souvent gêné par le fait que l'électrode a tendance à se boucher dans certaines conditions en particulier suivant le sens du courant. Cette méthode a l'avantage de pouvoir faire porter l'enregistrement sur la même fibre que l'excitation.

On peut utiliser deux électrodes de dimensions plus grandes amenées au contact du tissu. Il importe alors de définir leur position par rapport à l'orientation des fibres et surtout par rapport à l'électrode reliée à l'appareil d'enregistrement. Burgen et Terroux (1953) placent les électrodes excitatrices transversalement.

Nous utilisons un dispositif où les électrodes sont posées dans un sens longitudinal. (Coraboeuf, Zacouto, Boistel, Distel, 1954). Les électrodes constituées de fils d'argent sont maintenues dans une pièce de plexiglas dont la partie inférieure est concave ce qui permet un bon contact avec le tissu et l'isolement des électrodes. La longueur relativement

faible du tunnel 0,5 cm permet un renouvellement satisfaisant du Tyrode au niveau de la zone excitée. (Fig.2)

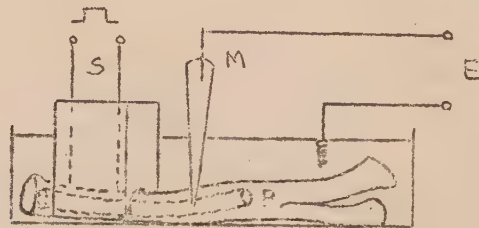


Figure 2
Stimulation.

M) microélectrode, E) enregistrement, S) stimulateur, P) préparation.

Enfin in situ on peut exciter le coeur suivant les techniques habituelles ainsi que ses nerfs modificateurs (Burgen et Terroux 1953)

Les possibilités d'investigation offertes par la stimulation électrique sont considérables. Les travaux de Weidmann (1951 1952) en donnent un aperçu. Nous utilisons actuellement un appareil qui produit à un rythme réglable des ondes carrées par groupe de deux, dont on peut faire varier indépendamment la durée, l'intervalle, l'intensité.

LA PREPARATION DES TISSUS.

L'expérimentation in situ nécessite, l'anesthésie, une certaine immobilisation du cœur, la respiration artificielle (Woodbury, Woodbury et Hecht 1952, Hoffman et Suckling 1953, 1953)

Pour l'expérimentation in vitro on peut se passer de la respiration artificielle à condition de prélever rapidement le cœur mais il faut maintenir en survie dans des conditions physiologiques les fragments prélevés.

Nous utilisons comme anesthésiques l'éther par voie respiratoire ou plus souvent le chloralose en perfusion veineuse suivant les techniques classiques. D'autres auteurs (Draper et Weidmann 1951, Hoffman et Suckling 1952 1953) utilisent les barbituriques : pentobarbital, nembutal.

Sur le chien anesthésié on prélève le cœur par section du pédicule vasculaire après ouverture de la cage thoracique et du péricarde. Les vaisseaux sont coupés à leur base rapidement en évitant toute traction ce qui amènerait un arrêt des contractions cardiaques. Il est commode de les aborder par la face postérieure dans l'ordre suivant : veine cave inférieure, veine cave supérieure et pulmonaire, artère pulmonaire et aorte.

Le cœur est alors déposé dans du Tyrode à 37° et les cavités cardiaques aussitôt ouvertes à partir des orifices vasculaires. Il est nécessaire d'éliminer le sang dont la coagulation gênerait la dissection du tissu sous-endocardique.

A l'aide de ciseaux fins et de pinces fines, on prélève au niveau des ventricules des éléments du réseau de Purkinje. Ils apparaissent comme de fines arborisations peu ramifiées d'un diamètre voisin du mm et de quelques mm de long. Leur aspect blanchâtre, leur finesse, leur situation permet de les distinguer des cordages tendineux plus nacrés, insérés sur les valvules et les muscles papillaires. On prélève également des fibres de Purkinje avec un peu du tissu myocardique avoisinant disséqué à l'aide d'une lame de rasoir. Il faut éviter dans ces manipulations toute traction sur les fibres de Purkinje. Enfin on prélève des fragments myocardiques des ventricules, oreillettes, auricules en partant soit de la face endocardique soit de la face exocardique. Pour obtenir une bonne survie les fragments doivent être petits mais 5 mm sont nécessaires dans leur plus grande dimension pour les manipulations ultérieures.

Pour faciliter la pénétration de la microélectrode Cora-boeuf et Weidmann ont incisé la gaine conjonctive des fibres de Purkinje. Cette opération délicate qui peut être nécessaire chez le veau est en général inutile chez le chien. On peut d'ailleurs utiliser plus simplement l'hyaluronidase qui n'affecte pas la survie du tissu (Weidmann). La gaine

conjonctive a par ailleurs l'avantage de maintenir en place l'électrode insérée d'autant plus solidement que la pénétration a été plus difficile.

Les préparations sont alors déposées dans un récipient maintenu à 37° par thermostat où le Tyrode est constamment renouvelé à raison de 1 litre toutes les deux ou trois heures et aéré par de l'oxygène ou du carbogène admis à la partie inférieure du récipient et finement divisé par un verre fritté.

La survie des préparations est excellente quand les manipulations ont été correctes, rapides, à 37°. Après une période d'inhibition d'environ 1 heure, les fibres de Purkinje présentent des battements spontanés au rythme de 50 par seconde environ. Les contractions visibles à l'oeil nu persistent pendant des heures, parfois 8 à 10 heures.

Au moment de leur utilisation les préparations sont déposées dans une cuve allongée en plexiglas d'un volume de 10 cm³ dans laquelle est entretenu un courant de Tyrode à 37° préalablement oxygéné.

Le Tyrode est préparé extemporanément à partir de solutions mères et composé comme suit : NaCl 137 mM, CaCl₂ 1,8mM, KCl 2,7mM, MgCl₂ 0,435mM, COHNa 14mM, glucose 1g par litre. eau distillée q.s. Ce Tyrode convient parfaitement aux fibres de Purkinje mais il est un peu trop riche en Ca pour le tissu musculaire aussi nous utilisons parfois un liquide de même composition sauf pour le CaCl₂ que nous réduisons à 1,1mM (Coraboeuf, Distel, Boistel 1953)

La cuve que nous utilisons est éclairée par le fond. Une loupe binoculaire permet d'observer les préparations et de guider les mouvements des micromanipulateurs qui sur les côtés supportent l'électrode réceptrice et éventuellement des électrodes excitatrices. Le tout est installé à l'intérieur d'une cage de Faraday.

PHYSIOLOGIE

CARACTERISTIQUES PASSIVES

L'utilisation des microélectrodes a permis d'étudier les constantes électriques de la fibre de Purkinje (Weidmann 1951, 1952)

Cet auteur a déterminé les différentes caractéristiques de la fibre de Purkinje chez le chevreau et appliquant à ses résultats la théorie du conducteur à noyau, il pense que les cloisons qui séparent les différents éléments cellulaires n'ont aucun rôle, que seule intervient la membrane extérieure.

D'autre part la résistance de la membrane subit des modifications au cours du potentiel d'action, modifications essentiellement imputables aux ions sodium.

Cet auteur admet, suivant en cela les théories bien connues de l'école anglaise, que les phénomènes bioélectriques de la fibre sont sous la dépendance de phénomènes ioniques.

CARACTERISTIQUES ACTIVES

La plus grande partie des recherches effectuées jusqu'à ce jour ont porté sur le potentiel de membrane et sur le potentiel d'action. (Coraboeuf et Weidmann 1949, Draper et Weidmann 1951, Woodbury L.A., Woodbury J.W., Hecht 1950, et Suckling 1952, Coraboeuf, Distel, Boistel 1953, Trautwein et Zink 1953).

L'étude des prépotentiels a donné lieu à quelques discussions. Nous pensons qu'elle peut apporter quelques lumières sur la genèse du potentiel d'action au point où il naît et à partir duquel il se propage (Coraboeuf, Distel, Boistel 1954).

L'utilisation des microélectrodes permet d'étudier ces caractéristiques sous de nombreux aspects. Elles varient en effet durant la période de survie d'une préparation, suivant le tissu exploré, suivant les agressions physiques ou chimiques auxquelles on soumet la préparation. Enfin il s'agit de phénomènes complexes plus ou moins indépendants dont on peut par cette méthode analyser les différents éléments dans l'espoir d'arriver à une meilleure compréhension du fonctionnement cardiaque.

LE POTENTIEL DE MEMBRANE

Sur une fibre ne présentant aucune activité spontanée on peut facilement mesurer le potentiel de membrane. Il peut s'agir d'une préparation de tissu myocardique ou de tissu conducteur en mauvais état.

Si la fibre cardiaque présente une activité spontanée il est plus difficile de préciser la valeur du potentiel de membrane, la polarisation ne gardant pas la même valeur entre les potentiels d'action. Sur une fibre de Purkinje, suivant la lecture du tracé on trouvera une différence de quelques dixièmes. Tant qu'il s'agit de tracés normaux la différence n'est pas très grande, mais sur les tracés présentant des altérations il importe de savoir à quel niveau on lit le potentiel de membrane car précisément chaque expérimentateur le lit d'une façon différente.

Nous définissons le potentiel de membrane comme la valeur de polarisation négative maxima du tissu, définition commode mais purement arbitraire car cette valeur ne correspond pas nécessairement à la valeur atteinte lors d'une diastole prolongée. (Fig 3)

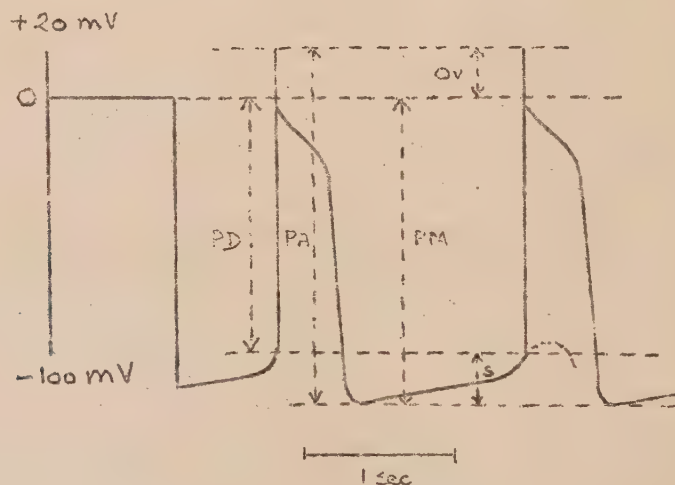


Figure 3

Définitions des différents éléments du tracé.

- A) Amplitude du potentiel d'action, PM) potentiel de membrane,
- PD) Potentiel de départ, Ov) inversion de potentiel,
- S) seuil.

Il serait d'ailleurs préférable de retenir le terme de polarisation négative maxima, car le potentiel de membrane considéré comme équivalent du potentiel de repos est

caractéristique de la cellule non autorythmique. Il n'y a pas de potentiel de repos pour une cellule autorythmique.

LE POTENTIEL D'ACTION

Un fragment de tissu cardiaque isolé et maintenu en survie dans de bonnes conditions, s'il comporte du tissu nodal, présente en général une heure après la dissection des contractions spontanées rythmiques qui peuvent être observées à l'oeil nu ou au microscope. Une électrode insérée dans un tel tissu permet d'enregistrer des potentiels d'action. Burgen et Terroux (1953), Trautwein et Dudel (1954) ont combiné l'enregistrement électrique et celui du mécanogramme.

Sur une préparation en bon état la contraction se fait en bloc, elle peut être d'une amplitude telle que la micro-électrode sorte du tissu où elle était insérée. Une telle contraction s'accompagne constamment de potentiel d'action qui débute par une repolarisation rapide avec inversion de potentiel et dont nous donnerons plus loin la description.

Sur une préparation en moins bon état, les contractions sont lentes, vermiculaires, peu intenses, elles n'affectent pas la totalité de la préparation. Dans ce cas, l'enregistrement électrique présente des altérations du potentiel d'action. On peut aussi observer sur une telle préparation des potentiels d'action normaux dans certaines régions, anormaux dans d'autres et même des zones sans potentiels d'action.

Les valeurs du potentiel d'action normal s'échelonnent entre 100 et 130 mV. En raison de l'absence pratiquement complète du shunt électrique, représenté dans les expériences avec électrodes externes par le tissu lui-même, la méthode des microélectrodes a permis de trouver des valeurs plus élevées pour le potentiel de membrane et le potentiel d'action que l'utilisation d'électrodes externes. Elle a mis en évidence l'existence d'une inversion de potentiel ou overshoot.

Les potentiels d'action sont en général spontanés pour les préparations possédant du tissu conducteur en particulier pour les fibres de Purkinje. Le tissu myocardique ne présente pas de contractions ni de potentiels d'action spontanés à moins qu'il soit prélevé au niveau de la face endocardique où on sait que se situent les ramifications du réseau de Purkinje. Une telle affirmation est peut être trop absolue. Non seulement un fragment de myocarde prélevé à la partie exocardique présente parfois une activité spontanée, mais nous avons observé assez souvent l'apparition d'une activité autorythmique entretenue après une seule stimulation électrique, un brusque réchauffement ou l'adjonction de drogues diverses. Toutefois cette activité qui peut durer plusieurs minutes reste transitoire.

Il n'est pas exclu de penser que le tissu myocardique banal est doué de propriétés autorythmiques latentes qu'une faible modification du milieu suffit à faire apparaître.

Le potentiel d'action se propage le long de la préparation à une vitesse de 1,3 à 3,2 m/sec. Ces chiffres donnés par Weidmann sont voisins de ceux (0,50 à 3,5) trouvés par Lapicque M. et Weil G. en 1927. Sur un tissu en mauvais état les potentiels d'action de faible amplitude ne se propagent pas

LES DIFFERENTES PHASES DU POTENTIEL D'ACTION

Le tracé du potentiel d'action du tissu cardiaque évolue en plusieurs phases. Nous les décrivons en prenant comme type celui du tissu conducteur où elles sont les plus distinctes. (Fig. 4)

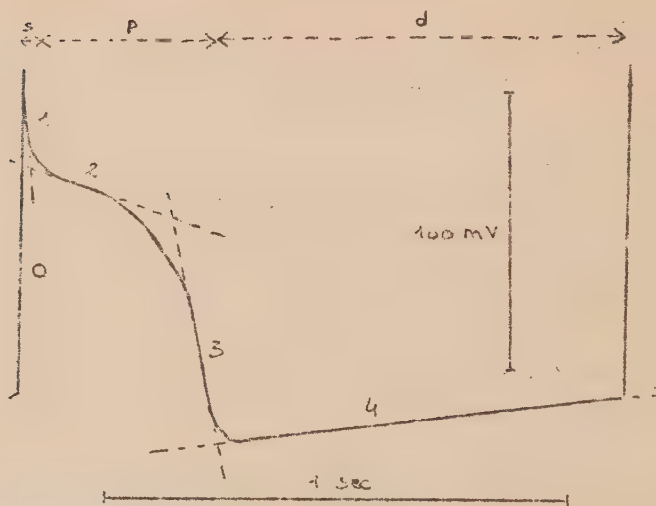


Figure 4.

Différentes phases du potentiel d'action.

Les phases sont numérotées de 0 à 4.

S) Pointe ou spike, P) Plateau, d) Diastole électrique.

La phase 0, ou phase ascendante du potentiel d'action, est une repolarisation brutale du tissu avec inversion du potentiel (overshoot). Sa durée est de 3 à 10 ms. (Draper et Weidmann 1951). Son tracé obtenu par balayage rapide montre qu'elle n'est pas linéaire mais présente une région de pente

maxima. (Draper et Weidmann 1951).

La phase I consiste en une diminution rapide du potentiel d'action qui peut atteindre les deux tiers de sa valeur. Cette phase est 10 à 15 fois plus lente que la précédente. Son amplitude est beaucoup plus grande pour le tissu conducteur que pour le tissu contractile où elle peut faire défaut.

La phase 0 et I constituent la partie la plus rapide du tracé, la pointe ou spike.

La phase 2 est une repolarisation lente.

La phase 3 qui lui fait suite sans transition nette augmente la polarisation du tissu jusqu'à la valeur maximum, que nous prenons comme mesure du potentiel de membrane. Cette valeur est en général supérieure de quelques dizaines de mV. à celle du début de la phase 1.

La phase 2 et 3 constituent le plateau qui a une durée totale de 300 à 600 ms. La phase 2 dure environ deux fois plus longtemps que la suivante. Pour le tissu myocardique ventriculaire l'amplitude du plateau est égale ou presque à celle de la pointe, autrement dit à celle du potentiel d'action, sa durée est environ la moitié de celle du potentiel d'action du tissu de Purkinje (Coraboeuf, Distel, Boistel 1953).

La forme du plateau diffère aussi selon qu'il s'agit de tissu myocardique ventriculaire ou auriculaire.

La phase 4 est une dépolarisation lente qui aboutit au potentiel d'action suivant. Elle n'existe que pour le tissu conducteur, le tissu myocardique gardant au contraire la même polarisation entre les phases 3 et 0. La durée de cette phase est environ le double de celle du potentiel d'action.

Parfois on note des accidents supplémentaires, par exemple une légère repolarisation au début du plateau qui peut atteindre une dizaine de mV.

On donne parfois le nom de systole au potentiel d'action pour les phases 0, 1, 2, 3 et de diastole à la phase 4 ou à son équivalent entre la phase 3 et la phase 0 bien que l'avance des phénomènes électriques sur les phénomènes mécaniques soit classique ; cet usage abusif permet à certains auteurs ou dans certaines circonstances de parer à une imprécision du terme "potentiel d'action" qui ne devrait pas comprendre la phase 4.

Le passage de la phase 4 à la phase 0 du potentiel d'action suivant peut être brutal, mais dans certaines circonstances en particulier si l'électrode est insérée au voisinage du pace-maker, ce passage est plus progressif du fait de l'existence d'un prépotentiel, le plus souvent du fait de l'existence de la phase 4 et parfois de celle du prépotentiel ; le potentiel d'action ne naît pas à un niveau de polarisation

égal au potentiel de membrane mais à un niveau inférieur. Cette différence est appelée seuil, car on admet que pour une fibre battant spontanément, le potentiel d'action est la réponse à une excitation intrinsèque.

Tels sont les tracés obtenus le plus souvent dans de bonnes conditions de survie. Ils sont à peu près identiques quelque soit l'animal d'expérience (mammifère, oiseau ou batracien), que le potentiel d'action soit spontané ou consécutif à une stimulation électrique, in vivo ou in vitro mais des différences apparaissent suivant le niveau du prélèvement cardiaque, suivant la zone explorée de la préparation, suivant les agressions physiques ou chimiques auxquelles on soumet le tissu.

Les différentes phases du potentiel d'action

Numérotation	0	I	2	3	4
Durée en ms	3 à 6	6 à 20	200 à 400	100 à 200	2600 à 1500
Amplitude en mV.	110 à 140	5 à 20	10 à 40	100 à 120	0 à 30
Dénomination	Pointe		Plateau		
Systole électrique				Diastole électrique	

EXCITABILITE DU TISSU CARDIAQUE

Un fragment de tissu myocardique ventriculaire dépourvu de tissu conducteur, stimulé par un choc électrique approprié présente un potentiel d'action normal.

L'excitabilité d'un tel tissu varie suivant les conditions de survie de la préparation. Entre certaines limites elle est en gros inversement proportionnelle à la valeur du potentiel de membrane. Une préparation dont le potentiel de membrane est inférieur à 40 mV est pratiquement inexcitable.

Au voisinage de cette limite, la réponse n'a pas en général l'allure de potentiel d'action normal.

L'amplitude de la réponse varie parallèlement au potentiel de membrane ou plus exactement au potentiel de départ.

Un fragment de tissu conducteur en bon état présentant des potentiels d'action spontanés peut être stimulé électriquement. Dans ce cas on voit apparaître des potentiels d'action intercalaires. Des stimulations répétées à un rythme voisin du rythme de la préparation, mais plus rapide, ont pour effet d'imposer ce rythme à la préparation. Le fait est en rapport avec l'existence d'une période réfractaire. Bien que nous n'ayons pas mesuré directement cette période on peut affirmer que la période réfractaire absolue est très brève, plus brève que la durée totale du potentiel d'action, car il est possible de greffer un deuxième potentiel d'action sur le plateau du premier (planche I - 6) le deuxième potentiel d'action ayant en général une amplitude plus faible.

Un fragment de tissu conducteur ne présentant pas de potentiels d'action spontanés, mais ayant un potentiel de membrane supérieur à 40 mV ou 50 mV est encore excitable électriquement. Dans ce cas, une série de chocs électriques à un rythme voisin de 50 par minute, produit des potentiels d'action d'amplitude croissante. Les potentiels d'action continuent à apparaître quand on cesse toute stimulation mais leur amplitude décroît progressivement.

La durée de l'activité spontanée qui suit une série de stimulations est dans une certaine limite fonction de la stimulation. (Coraboeuf, Boistel, Distel, 1954). (Fig. 5 et 6)

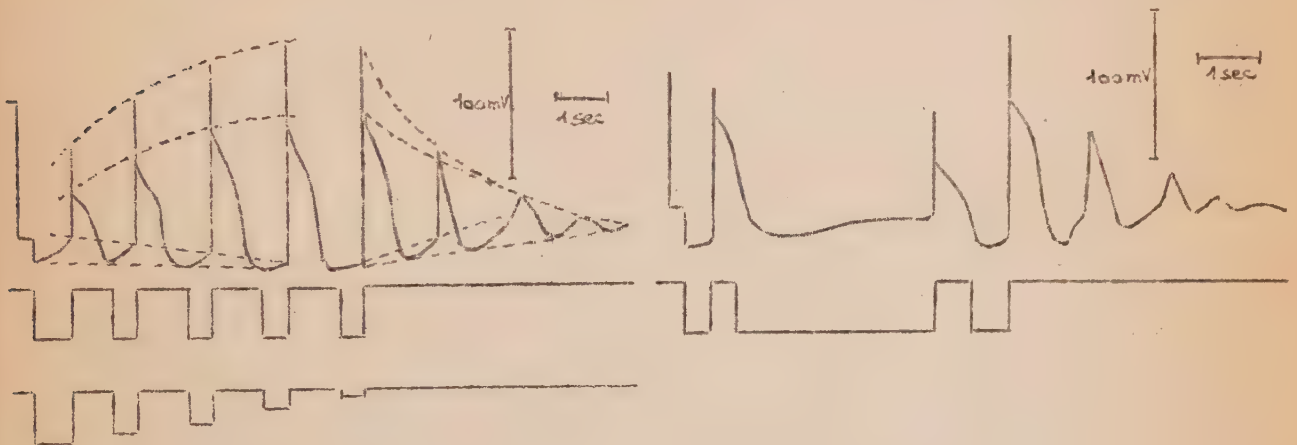


Figure 5.

Tracé supérieur : une série de stimulations produit une augmentation du potentiel de membrane, de l'amplitude, du potentiel d'action et du plateau, une baisse du seuil. Une activité rythmique décroissante se maintient après arrêt de la stimulation.

Tracés inférieurs : cette réponse est obtenue aussi bien par des ondes carrées repolarisantes de même amplitude que par des ondes carrées d'amplitude décroissante.

Figure 6.

L'effet d'un électronu repolarisant sur l'activité rythmique consécutive est le même que celle d'une série de stimulations.

Une simple dépolarisation de quelques secondes suffit à augmenter l'excitabilité de la préparation.

La même facilitation peut être obtenue dans le même temps par un même courant sous forme de chocs successifs au rythme de 50 par seconde.

La même facilitation peut encore être obtenue dans le même temps si on diminue progressivement l'intensité des chocs successifs. Dans ce cas chaque choc, bien que d'intensité moindre que le précédent fait naître un potentiel d'action d'amplitude croissante jusqu'à un maximum ; quand on cesse toute stimulation on continue à observer une activité rythmique décroissante dont la durée est dans certaines limites proportionnelle au temps qui s'est écoulé depuis le début des stimulations. Le tracé ainsi obtenu peut être observé à nouveau dans les mêmes conditions, sur la même fibre après un repos d'une à deux minutes, ce second tracé se superpose au premier.

Les substances qui améliorent le fonctionnement d'une fibre en mauvais état, quand elle ne restaure pas complètement son activité, augmentent considérablement la durée de cette période d'activité spontanée qui suit une période de stimulation, (thévéline 2832 R.P.)

L'efficacité d'une stimulation n'est pas indépendante des courants employés : sens, durée, intensité, forme. En imposant au potentiel de membrane des variations comparables aux potentiels, on obtient plus facilement une réponse sur une fibre en très mauvais état que par tout autre mode de stimulation.

D'autre part sur une fibre fatiguée des potentiels d'action normaux ne peuvent être obtenus, quelque soit l'intensité ou la durée des stimulations, qu'après avoir obtenu des potentiels d'action de faible amplitude et dépourvus de pointe.

Sur une préparation comportant du tissu conducteur, ayant un potentiel de membrane assez élevé, mais ne présentant pas de contraction ou de potentiel d'action spontané, quelques stimulations électriques, parfois une seule, suffisent à déclencher l'apparition d'une activité spontanée de longue durée, plusieurs heures une stimulation mécanique même minime peut produire le même effet.

Ceci montre à quel point l'automatisme constitue une caractéristique fondamentale, bien que normalement masquée de n'importe quelle partie du tissu conducteur. Et même il n'est pas certain que cette propriété soit l'apanage exclusif du tissu conducteur.

Les contractions spontanées que présente le tissu conducteur in vitro ne sont qu'une manifestation d'une propriété beaucoup plus générale des systèmes musculaires embryonnaires. En effet Wintrebert (1926) a montré que 24 heures après la fécondation les protoplasmes embryonnaires présen-

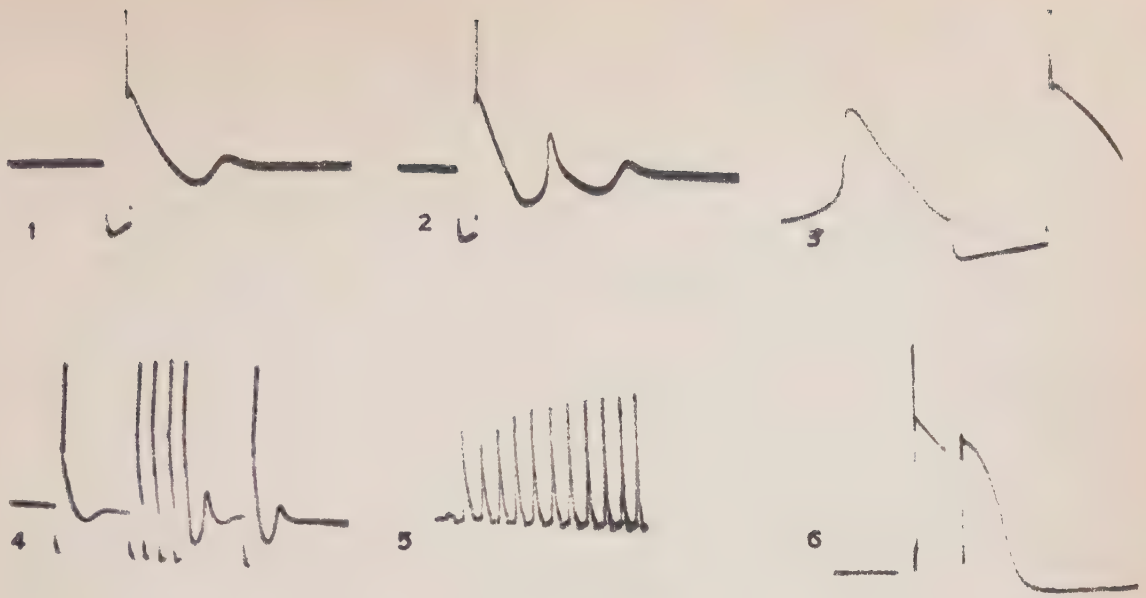


Planche I : Effets de stimulations électriques

1 et 2 : Sur une fibre en mauvais état ne présentant aucune activité spontanée, le potentiel d'action produit par stimulation électrique est suivi d'une activité rythmique de courte durée.

3 : Sur une fibre en mauvais état une stimulation électrique après avoir augmenté le potentiel de membrane produit un potentiel d'action d'aspect normal.

4 : Sur cette préparation primitivement silencieuse, une seule stimulation produit un potentiel d'action qui n'est pas suivi d'activité rythmique. Une série de stimulations produisent des potentiels d'action d'amplitude croissante, avec élévation progressive du plateau, ils sont suivis d'une légère activité spontanée. Cette tendance à l'activité spontanée est reproduite par une seule stimulation quand cette dernière est assez rapprochée des précédentes

5 : Une série de stimulations produit une augmentation croissante de l'amplitude du potentiel d'action, une élévation du potentiel de membrane, une baisse du seuil, une élévation du plateau.

6 : La période réfractaire relative est inférieure à la durée du plateau. On peut par stimulation électrique greffer un second potentiel d'action sur le plateau du premier.

présentaient une activité contractile souvent rythmique. propriété qui disparaît progressivement sous l'influence de la différenciation, et, pour les ébauches des muscles squelettiques, sous l'influence de l'innervation.

Le tissu nodal moins différencié aurait conservé ses propriétés rythmogènes, le tissu conducteur les retrouve dès qu'il est isolé, le tissu myocardique plus différencié ne les a pas complètement perdus, mais il ne les manifeste que dans des conditions d'expérience assez éloignées des conditions physiologiques.

La méthode des microélectrodes est susceptible d'apporter des éléments nouveaux à l'étude de l'excitabilité du tissu cardiaque. Malheureusement les préparations étant par nécessité choisies d'ordinaire en raison de leur taille ou de leur facilité d'accès plus qu'en raison de leur niveau, leur excitabilité n'est pas nécessairement comparable de l'une à l'autre.

A cet inconvénient s'ajoute la relative instabilité du tissu cardiaque en survie ; instabilité due en partie aux lésions consécutives à la dissection dont l'importance est difficile à apprécier et variable d'un fragment à l'autre. Cette instabilité peut être due aussi au fait qu'il est impossible de réaliser in vitro des conditions d'homéostasie comparables à celle de l'organisme.

LES PREPOTENTIELS

L'utilisation de microélectrodes permet aussi de mettre en évidence les prépotentiels. Dans certains cas essentiellement lorsqu'il s'agit de fibres de Purkinje au voisinage du pace-maker le potentiel d'action est précédé d'une dépolarisation d'une dizaine de mV qui s'accélère progressivement c'est à son maximum que naît le potentiel d'action. (Fig.7)

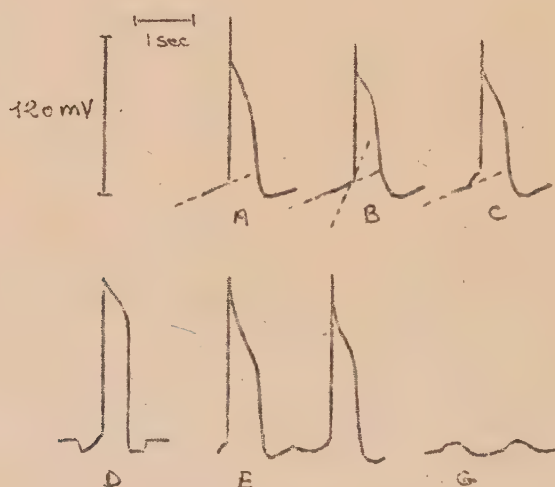


Figure 7.
Prépotentiels.

- A) potentiel d'action sans prépotentiel.
- B) et C) prépotentiels du type le plus habituel.
- D) prépotentiel détaché obtenu par stimulation électrique
- E) prépotentiels tantôt efficaces tantôt inefficaces.
- G) prépotentiels isolés.

Mise en évidence par Bozler (1943) par électrodes externes. cette activité électrique mineure ne s'observe en général qu'à une extrémité de la préparation, on peut la produire par une lésion locale électrique ou traumatique, elle est peu propagée de sorte qu'on la considère comme une manifestation caractéristique de la zone où naît l'activation du lambeau. Exceptionnellement on l'observe sur du tissu myocardique ventriculaire banal, moins rarement sur du tissu auriculaire. Enfin parfois le potentiel d'action ne naît pas à son maximum, mais lors de la repolarisation successive, il peut même en être complètement détaché.

On peut obtenir des prépotentiels non suivis de potentiels d'action par action de l'acétylcholine, excès de Ca ou de K sur une fibre fatiguée ; on observe alors une suite de petites ondes en dôme. Bozler concluait que le pace-maker est normalement le siège d'une activité autorythmique mineure capable

de déclencher à chaque crête des potentiels d'action propagés.

Garcia Ramos et Rosenblueth après avoir examiné la question ont conclu qu'il s'agissait au contraire d'épiphénomènes ne pouvant avoir aucun rôle fondamental dans la genèse du potentiel d'action

La stimulation électrique par ondes carrées de sens tel qu'elles produisaient une augmentation du potentiel de membrane au voisinage de la microélectrode sur des fibres très inertes à potentiel de membrane initialement bas nous a permis d'apporter quelques faits nouveaux.

Une repolarisation de quelques dizaines de mV pendant 1/10 de sec. n'entraîne aucune réaction du tissu. Une repolarisation de quelques sec. fait apparaître une légère dépolarisation du tissu qu'on peut considérer comme une adaptation réactionnelle du tissu à l'électrotonus.

Lors de repolarisations successives ce phénomène est de plus en plus marqué jusqu'au moment où il est suffisant pour déclencher un potentiel d'action. (Fig. 8)

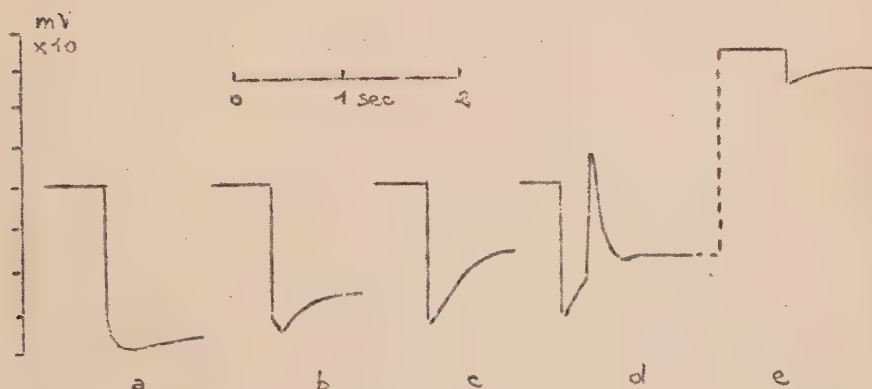


Figure 8.

Réaction d'une fibre cardiaque en mauvais état à une repolarisation.

En a) réaction presque nulle

En b et c) à des repolarisations successives le tissu répond par une dépolarisation réactionnelle dont la pente est de plus en plus marquée.

En d) accident consécutif à cette dépolarisation réactionnelle, cet accident est analogue à un potentiel d'action. En e) valeur du potentiel de membrane et artéfact dû à la stimulation.

(Coraboeuf, Distel, Boistel 1954 in Journal de Physiologie)

L'apparition est d'autant plus précoce que la pente est plus abrupte. (Fig. 9).

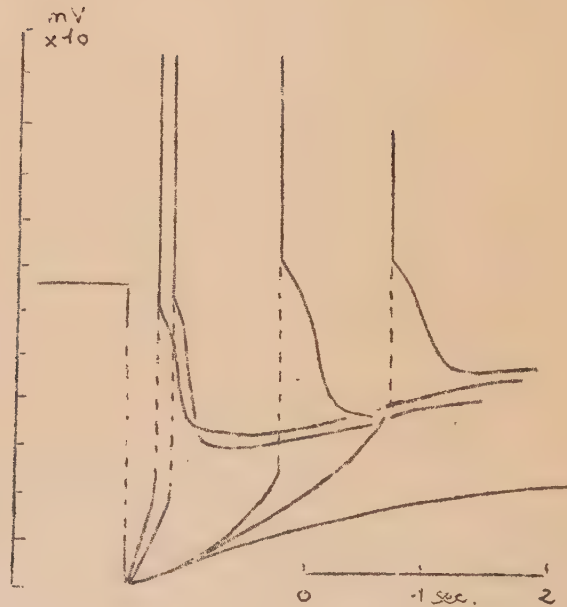


Figure 9.

Courants à début abrupt et à décroissance progressive. La réponse est d'autant plus précoce que la remontée du potentiel électrotonique est plus rapide. (Coraboeuf, Distel, Boistel 1954, Journal de Physiologie).

Si on accélère artificiellement la remontée du potentiel électrotonique, on favorise d'autant l'apparition du potentiel d'action.

Enfin si on stimule par un courant rectangulaire légèrement ondulé (en manoeuvrant à la main un potentiomètre de réglage) c'est à dire si on produit des prépotentiels artificiels ceux-ci sont susceptibles de déclencher des potentiels d'action normaux. (Fig. 10)

Il nous semble donc possible d'admettre que les prépotentiels traduisent une certaine instabilité locale du tissu, laquelle est en rapport avec la genèse du potentiel d'action.

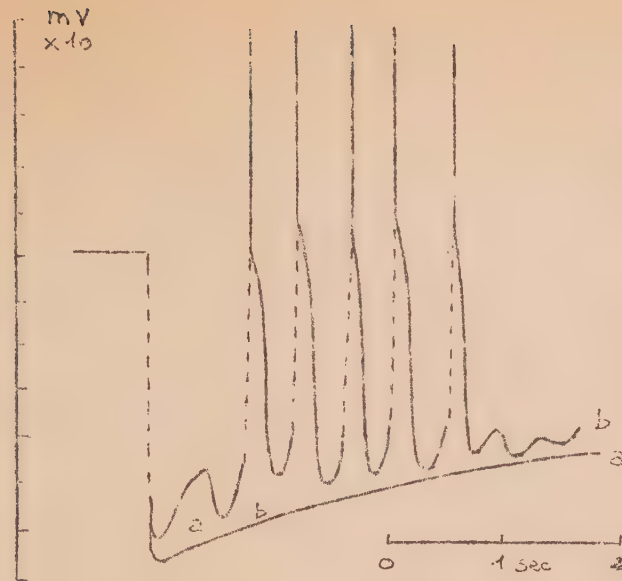


Figure 10.

Prépotentiels artificiels.

En a) une dépolarisation ne donne aucune réponse.

En b) courant ondulé, quand la phase ascendante est suffisamment rapide elle déclenche un potentiel d'action

(Coraboeuf, Distel, Boistel, 1954 Journal de Physiologie).

LA PREPARATION EN SURVIE

Une préparation prélevée correctement et maintenue dans de bonnes conditions de survie ne présente pas les tracés électriques typiques dès sa dissection.

C'est ainsi que, au début un lambeau de tissu conducteur est inerte, son potentiel de membrane est bas.

Dans le courant de la première heure qui suit la dissection le fragment répare ses lésions et récupère progressivement ses propriétés physiologiques jusqu'à présenter des mouvements autorythmiques et les phénomènes électriques décrits précédemment.

Le potentiel de membrane est alors couramment de 85 à 95 mV.

Au bout de quelques heures, parfois après plus de 10 heures le potentiel de membrane commence à baisser progressivement. Quand il n'atteint plus que 60 mV le tracé des potentiels d'action s'altère, la pointe disparaît, la phase ascendante s'allonge, un rythme régulier, rapide, fait d'une succession de petites ondes triangulaires apparaît par instants, entrecoupé de phases où les potentiels d'action sont moins typiques : c'est le stade de "flutter" (qui n'a probablement rien de commun avec le flutter électrocardiographique).

Plus tard, le tracé ne comporte plus que quelques soulèvements rythmiques séparés par des intervalles de plus en plus longs.

Quand le potentiel de membrane n'atteint plus 50mV, on n'observe plus de potentiel d'action d'aucune sorte ; mais il est possible d'en obtenir pendant quelques temps par une stimulation électrique convenable ; c'est à dire en provoquant un anelectronus suffisant en intensité et en durée.

Le potentiel de membrane continue à décroître, l'excitation devient inefficace, progressivement le potentiel de membrane s'annule.

Mais la façon de mourir d'une fibre cardiaque "en survie" n'est pas univoque. Parfois les phénomènes se précipitent, ailleurs ils sont plus lents.

Le stade de flutter peut être précédé de potentiels d'action aberrants ou le plateau subit en fin de course un rebondissement "after potentiel". Le rebondissement peut s'amplifier comme si un deuxième potentiel d'action dépourvu de pointe se greffait sur le plateau du premier. (Planche II).

A ce stade bifide peut faire suite par le même processus un stade trifide et il nous est arrivé d'observer jusqu'à 6 accidents successifs sur le même potentiel d'action.

L'utilisation de différentes agressions de substances pharmacodynamiques à des concentrations toxiques augmente encore les modalités des tracés agoniques d'une préparation en survie. (Planche II).

Les faits suggèrent que les désordres cellulaires ne sont pas identiques dans tous les cas et que privée d'une partie de ses possibilités métaboliques, la cellule continue

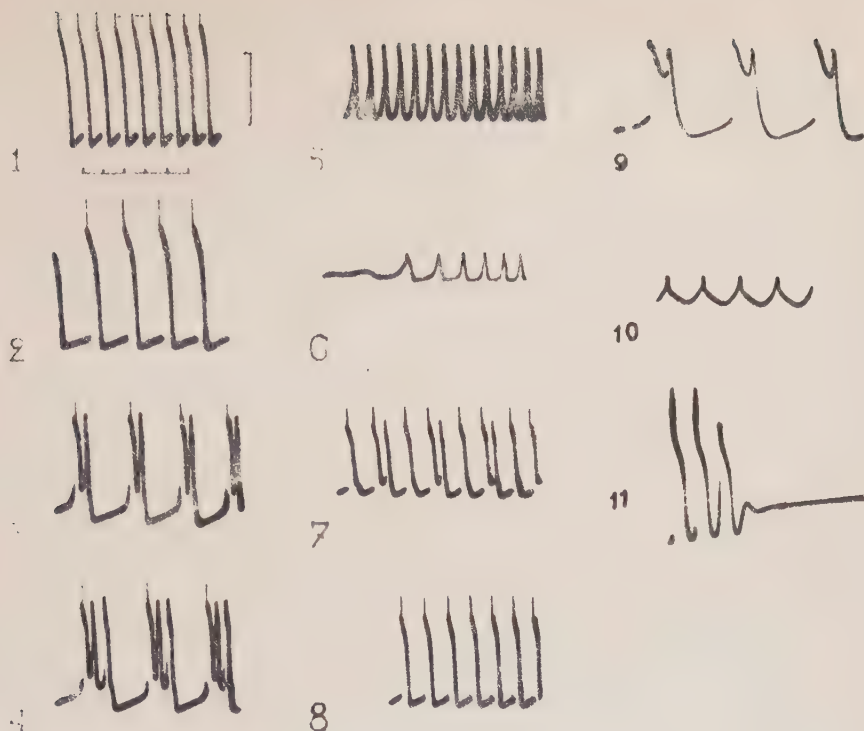


Planche II :

Altérations progressives d'une préparation cardiaque en survie.

De 1 à 6 altérations dues à des concentrations croissantes de CO₂.

En 3 et 4, apparition d'after potentiels, 5 et 6 "flutter".

Photos 7 et 8 : réversibilité totale de cette action par retour à l'oxygène. (Coraboeuf et Boistel 1953 in C.R. SOC. BIOL.)

9 et 10 : Autre aspect d'after potentiels et de "flutter", préparation fatiguée.

11 : Action toxique brutale de fluorure de Na : disparition des potentiels d'action, baisse rapide du potentiel de membrane.

à manifester une activité électrique où entrent en jeu des mécanismes autorythmiques différents jusqu'à l'épuisement de ses réserves fonctionnelles.

LES DIFFERENTS TISSUS CARDIAQUES.

Si l'hétérogénéité du tissu cardiaque est évidente du point de vue histologique, physiologique, pathologique, l'utilisation des microélectrodes révèle de nouvelles différences.

Les tracés obtenus sont considérablement influencés par le niveau du prélèvement.

Les plus grandes différences portent sur l'activité spontanée et les potentiels d'action.

L'activité spontanée est en général caractéristique des préparations comportant du tissu nodal ou du tissu conducteur, sans qu'on puisse affirmer que le tissu myocardique banal soit totalement dépourvu de possibilités rythmogènes.

Le potentiel d'action du tissu de Purkinje est caractérisé par l'existence d'une pointe distincte du plateau et celle d'une phase de dépolarisation lente (Fig. 11 et 12).

Les potentiels d'action du tissu myocardique ventriculaire ne comporte pas de pointe, la hauteur du plateau est celle du potentiel d'action. Leur durée est environ la moitié de celle du potentiel d'action du tissu conducteur. Il n'y a pas de phase de dépolarisation lente entre les potentiels d'action successifs.

Les potentiels d'action du tissu myocardique auriculaire présentent une pointe comme celle du tissu de Purkinje. La phase 1 est souvent plus lente. Mais le plateau y est presque triangulaire, les phases 2 et 3 n'étant pas distinctes la repolarisation se terminant lentement en continuité avec la phase intermédiaire.

Cette distinction de trois tissus cardiaques peut être retenue pour une interprétation plus fine des phénomènes électrocardiographiques, pharmacodynamiques, pathologiques. Les durées des potentiels d'action myocardiques et Purkinjien nous ont permis de discuter la notion de gradient ventriculaire. (Coraboeuf, Distel, Boistel 1953).

Il existe d'ailleurs d'autres éléments histologiques dans le tissu cardiaque : des éléments nerveux, que les dimensions de nos microélectrodes ne nous permettent pas d'explorer, du tissu conjonctif, des espaces intercellulaires et vasculaires où il est possible d'enregistrer des tracés du

type F.C.G. unipolaire, éléments qui peuvent être à l'origine d'artéfacts qui doivent être interprétés.

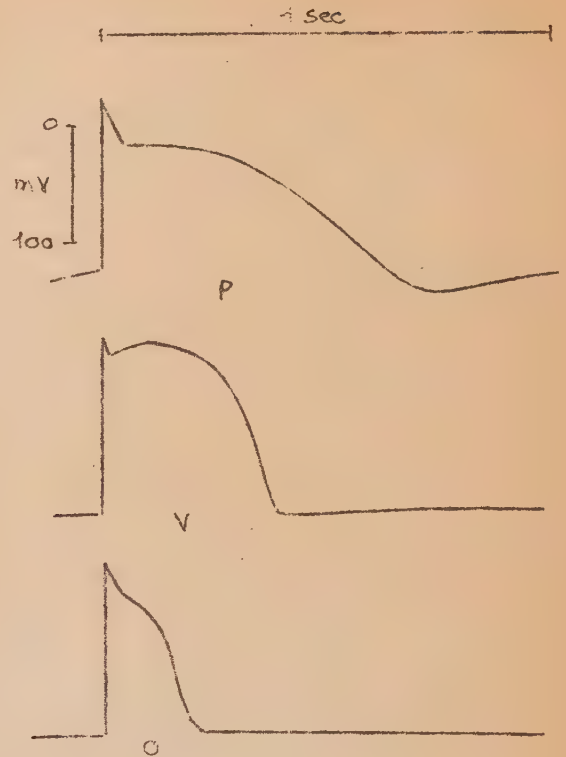
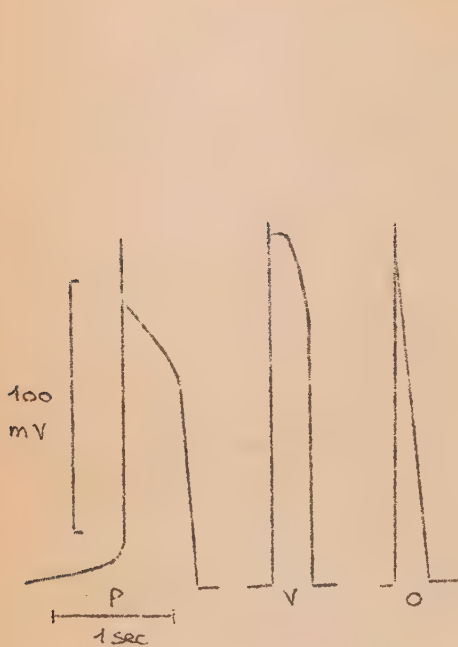


Figure 11.

Différents tissus cardiaques.

Figure 12.

Fig. 11.

Vitesse de balayage lente.

Fig. 12

Vitesse de balayage rapide.

P) fibre de Purkinje, V) myocarde ventriculaire,

O) myocarde auriculaire.

S'il est possible de reconnaître trois tissus cardiaques physiologiquement distincts, les différences ne sont pas toujours nettement tranchées, car il existe des éléments de transition entre le tissu nodal et conducteur d'une part et le tissu myocardique ventriculaire (Coraboeuf, Distel, Boistel 1953) d'autre part. Si on prélève des lambeaux comportant en plus des filets blanchâtres, ramifications du faisceau de His,

Le tissu myocardique sous jacent, en insérant une microélectrode successivement au niveau du tissu conducteur, à la jonction tissu conducteur-tissu musculaire, au niveau du tissu musculaire on peut obtenir en plus des tracés typiques du tissu conducteur et du tissu myocardique tous les intermédiaires.

Cette différence et cette continuité entre le tissu conducteur et le tissu contractile ont un substrat histologique.

En effet, alors que dans le faisceau de His les éléments cellulaires sont binucléés, pauvres en fibrilles et cloisonnés ils perdent progressivement leurs cloisons, s'enrichissent en fibrilles, présentent des noyaux isolés et s'anastomosent pour former le syncytium myocardique (M. Lapicque et G. Weil 1924, Nonin et al 1943).

Aux différenciations du tissu cardiaque consécutives à une situation anatomique il convient d'en ajouter une autre liée aux conditions expérimentales. On admet que dans une préparation de tissu cardiaque isolé l'activation naît en un point d'où elle se propage à toute la préparation, de même que dans le cœur entier elle naît au nœud de Keith et Flack. Cette notion de pace maker est confirmée par l'existence de tracés différents.

Ces tracés sont caractérisés par l'existence de potentiels, une amplitude moindre du potentiel d'action, une plus grande amplitude relative de la pointe, une pente plus marquée de la phase de dépolarisation lente. (Fig 13)

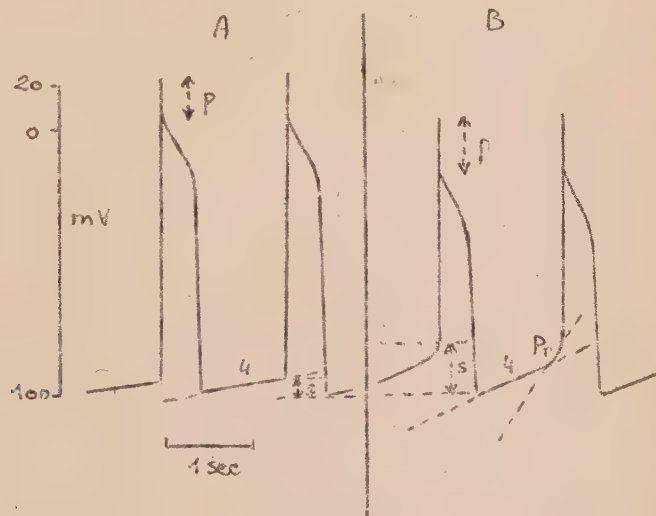


Figure 13.

A) tracé loin du pace maker.

B) tracé au voisinage du pace maker. Noter la pente plus grande de la phase 4 et l'existence d'un prépotentiel : P_r . L'amplitude du potentiel d'action est moindre. Mais une diminution relative du plateau donne à la pointe une plus

grande amplitude : p.

Cette différentiation du tissu cardiaque révélée par l'électrophysiologie est le plus souvent assez manifeste pour qu'on puisse reconnaître au seul tracé des potentiels d'action l'origine d'une préparation en leur état.

Si on expérimente sur des préparations en moins bon état ou si on les soumet à des différentes agressions parfois sans raison apparente, un tissu peut présenter les caractéristiques d'un autre.

La disparition de la pointe du potentiel d'action du tissu conducteur, fréquente pour une préparation fatiguée, rapproche les tracés de celui du myocarde banal.

La quinidine, le fluorure de sodium donnent au potentiel d'action du tissu conducteur, par modification du plateau un aspect assez voisin de celui du tissu auriculaire.

Exceptionnellement du tissu myocardique ventriculaire sous péricardique présente par moment une activité spontanée des potentiels d'action analogues à ceux du tissu conducteur.

Bien plus, il nous est arrivé, dans des conditions particulières de stimulation d'observer des tracés où un potentiel d'action du type conducteur était suivi d'un potentiel d'action du type musculaire avec alternance régulière. (Planche III).

Nous avons même observé la succession des 3 types de potentiel d'action décrits comme caractéristique de 3 tissus différents. Un léger refroidissement semble favoriser l'apparition de tels tracés, de même certaines fréquences de stimulation.

Faut-il admettre une certaine plasticité physiologique du tissu cardiaque au moins dans ces conditions d'expérience ?

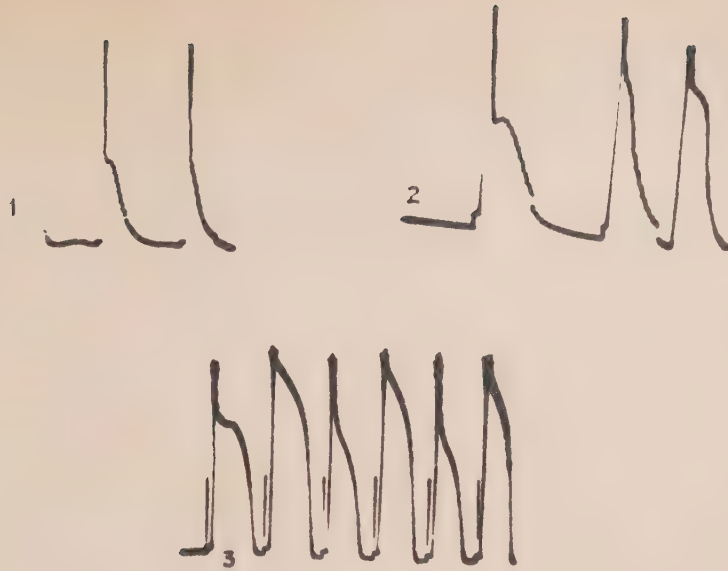


Planche III :

Potentiels d'action atypiques

1 et 2 : S'il est habituellement facile de distinguer du premier coup d'oeil l'origine d'un tissu en examinant le tracé des potentiels d'action, on peut dans certaines conditions de stimulation obtenir sur un même tracé une suite de potentiels d'action très différents.

3 : Sur du tissu myocardique ventriculaire en mauvais état, on n'obtient par stimulation électrique un potentiel d'action à plateau élevé qu'après avoir obtenu un potentiel d'action du type : tissu conducteur. Il est à noter sur ce tracé que si la forme du potentiel d'action a beaucoup varié, sa durée reste assez constante.

Différents types de tissus cardiaques.

	Tissu conducteur	Myocarde ventriculaire	Myocarde auriculaire
Activité spontanée	+	0	±
Durée du potentiel d'action en ms.	300 à 600	200 à 400	150 à 300
Amplitude de la pointe	++	0	+
Amplitude du plateau	faible	très grande	assez grande
Pente de la phase 2	+	0	++
Pente de la phase 3	++	+++	+
Pente de la phase 4	nette	0	0

RELATIONS ENTRE LES DIFFERENTS ELEMENTS DU TRACÉ.

On a exposé que les différentes caractéristiques du tracé variaient de façon indépendante suivant la localisation. Il est possible d'obtenir des variations plus grandes et plus diverses en utilisant diverses agressions en particulier pharmacodynamiques ce qui permet de supposer que les phénomènes qui retentissent sur la polarisation de la cellule sont complexes et peuvent être dissociés par des artifices expérimentaux.

Mais ces caractéristiques ne varient pas sans modification des conditions de survie tant que celles-ci ne s'éloignent pas trop des conditions physiologiques et que la survie ne dépasse pas plusieurs heures.

Les premières variations sont d'ailleurs grossièrement proportionnelles : l'amplitude du potentiel d'action diminue comme celle du potentiel de membrane, de même que l'excitabilité, alors que le seuil augmente.

Quand l'amplitude du potentiel d'action décroît, celle de la pointe diminue comme celle du plateau, mais souvent plus précocement. Le refroidissement ralentit toutes les phases du tracé, de même que le réchauffement les accélère (Coraboeuf et Weidmann 1954) dans une certaine limite. Cependant les Q_{10} sont très différents pour les différentes phases du potentiel d'action.

Dans beaucoup d'intoxications on observe aucune (ou presque) déformation caractéristique. Mais quelles que soient les conditions d'expérience il existe entre les différents éléments du tracé des relations constantes ou très fréquentes.

La plus facile à observer est la diminution proportionnelle du potentiel d'action et du potentiel de membrane tant que celle-ci n'atteint pas 60 ou 50 mV, auquel cas apparaissent des altérations suivies de l'arrêt de toute activité et à 40mV l'inexcitabilité.

Les variations du potentiel de membrane sont en général superposables à celle de l'excitabilité sauf sous acétylcholine.

Une des corrélations les plus intéressantes est celle qui relie le seuil à l'amplitude du potentiel d'action et au rythme spontané. L'élévation du seuil s'accompagne régulièrement d'une diminution du potentiel d'action allant jusqu'à sa disparition. Une baisse du seuil retentit sur le rythme d'une fibre battant spontanément. En effet si le potentiel d'action naît pour une polarisation plus grande de la fibre, la phase 4 ou la phase ascendante du prépotentiel étant inchangée le potentiel d'action naîtra nécessairement plus tôt et l'accélération du rythme sera la conséquence de la diminution de la durée de la phase 4. (Voir fig. 13). De sorte que non seulement la genèse du potentiel d'action mais son amplitude et le rythme ne sont pas indépendants des phénomènes cellulaires qui se déroulent en dehors de la durée du potentiel d'action.

Suivant les conditions d'expérience on observe soit parallélisme soit divergence entre les différents éléments du tracé. On peut penser que les agressions qui affectent uniformément tous les éléments du tracé touchent directement ou indirectement l'ensemble des phénomènes cellulaires qui conditionnent l'électrobiogénèse. A l'inverse, celles qui affectent plus particulièrement l'un ou l'autre des éléments ont probablement une action élective au niveau de certains mécanismes ou chaînes métaboliques. Mais il ne s'agit que d'une hypothèse de travail car une même substance cardioactive peut avoir des "points d'impact " multiples ou intriqués.

200-200 200-200

PHARMACODYNAMIE.

Quelques auteurs ont appliqué la méthode des micro-électrodes à l'étude de drogues cardiaques : les digitaliques (Lowell A., Woodbury, H. H. Hecht 1951, 1952, E. Ringl, L.A. Woodbury, H.H. Hecht 1953, Coraboeuf, C.de Lozé, J. Boistel 1953), l'acétylcholine (Burgen et Terroux 1953, Brian, Hoffmann, Suckling 1953). Le gaz carbonique (Coraboeuf et Boistel 1953) l'amino 6-méthyl-2-heptanol-2 (Coraboeuf et Boistel 1953) l'anoxie (Trautwein, Gottstein, Dadel 1954)

La méthode permet de tester une partie du tissu cardiaque ce qui est d'autant plus intéressant que les différentes régions du coeur ne sont pas influencées d'une façon identiques par une même substance.

D'autre part les agressions chimiques permettent de mieux analyser les phénomènes physiologiques.

TECHNIQUE

Nous avons effectué quelques enregistrements en substituant au Tyrode habituel une solution constamment renouvelée de Tyrode additionné d'une drogue à la concentration choisie.

Cette méthode permet de déterminer si le produit utilisé n'a aucune action ou si au contraire il provoque une perturbation des tracés, témoin d'une action toxique dont la réversibilité est difficile à mettre en évidence par cette méthode.

Plus souvent nous injectons directement dans la cuve une solution concentrée du produit à étudier. Cette solution se dilue rapidement dans le Tyrode où baigne la préparation. Le volume de la solution, généralement 1cm³ ne doit pas être trop grand par rapport à celui de la cuve auquel cas il se produit des variations de température et le tissu est extrêmement sensible aux variations thermiques.

Dans le cas d'une injection rapide la dilution obtenue est voisine au début de 1/10, en 6 minutes elle passe à 1/20, en 12 minutes à 1/30, en 18 minutes à 1/40 de la solution initiale ; on ne peut guère s'écarter de ces chiffres en modifiant le débit du Tyrode ce qui avec le dispositif expérimental utilisé entraînerait des variations de température.

Pour l'utilisation des produits gazeux nous faisons barbotter dans le Tyrode à 37° le mélange gazeux préalablement stocké dans un spiromètre de Tissot.

Il est aussi nécessaire de travailler en cuve fermée. (Coraboeuf et Boistel 1953).

Les difficultés liées à la fragilité et à la complexité du dispositif expérimental sont nombreuses.

Les concentrations efficaces sont difficiles à préciser, d'autant plus qu'elles peuvent varier avec la préparation étudiée.

D'autre part, on sait que le tissu myocardique concentre certaines substances comme les digitaliques de sorte que pour l'interprétation des résultats il faudrait tenir compte de la durée de l'expérience et du volume de la préparation.

Enfin, bien que de faibles dimensions, la préparation ne peut pas être pénétrée de façon uniforme par les substances étudiées.

Les difficultés concernant l'interprétation des résultats ne sont pas moindre car il est loin d'être démontré qu'un tissu isolé se comporte de la même façon qu'in situ. Certains phénomènes de la pathologie cardiaque qui peuvent être produits ou combattus par des substances chimiques n'ont peut être de signification que sur le coeur total, par exemple, la fibrillation.

Pour ce qui est des causes d'erreur provenant de l'anesthésie, la dissection, la pénétration de la microélectrode, Weidmann et Draper (1951) ont montré qu'elles étaient pratiquement négligeables.

A la recherche d'une méthode pharmacologique, nous avons effectué des essais sur des substances très différentes. La méthode des microélectrodes permet des expériences diverses parmi lesquelles il faut choisir en fonction du but à obtenir.

ACTION DE L'ADRENALINE SUR LES TISSUS CONDUCTEURS MYOCARDIQUE VENTRICULAIRE, MYOCARDIQUE AURICULAIRE ISOLÉS.

L'action de l'adrénaline est à peu près identique quelque soit le tissu exploré. (Fig. 14, 15 et 16 planche V).

Les concentrations de chlorhydrate d'adrénaline qui manifestent une action nette et rapide se situent au voisinage de 1 pour 100.000.

Si le tissu exploré ne présente pas ou présente peu d'activité spontanée, l'adrénaline produit ou exagère une telle activité, au minimum elle augmente l'excitabilité par stimulation électrique.

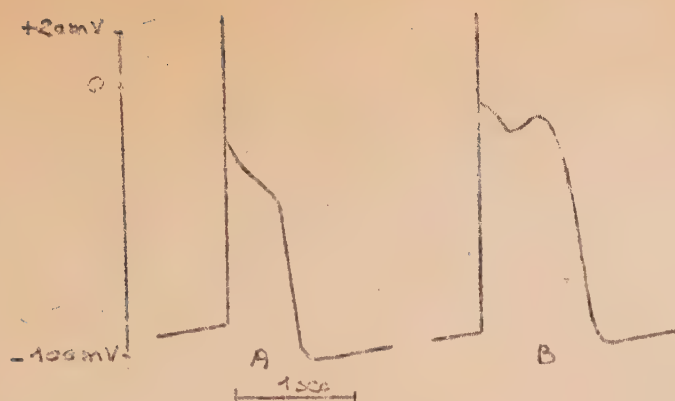


Figure 14.

Action de l'adrénaline sur le tissu conducteur.
A) fibre normale, B) la même fibre sous adrénaline.

Sur un tissu en mauvais état elle augmente considérablement l'amplitude des potentiels d'action.

Sur un tissu présentant une activité spontanée elle en accélère le rythme.

Son effet le plus caractéristique s'observe au niveau du plateau qu'elle surélève légèrement, dont elle augmente la durée d'environ 1/10ème. Elle diminue la pente de la phase 2 en augmentant celle de la phase 3, déformation qui peut aboutir à un tracé en dôme détaché de la pointe. Nous pensons que cette déformation du plateau est liée à une augmentation du pouvoir contractile des fibres.

Cette action est transitoire et réversible.

On note durant cette période des variations de rythme, accélérations et ralentissements successifs, des variations de la hauteur du plateau.

Les effets de l'adrénaline ainsi que leur réversibilité ne sont pas simultanés sur tous les éléments du tracé.

L'action sur le rythme est plus précoce que les modifications du plateau.

Sur le muscle ventriculaire la durée du potentiel d'action peut être plus brève après l'allongement dû à l'adrénaline qu'elle ne l'était antérieurement.

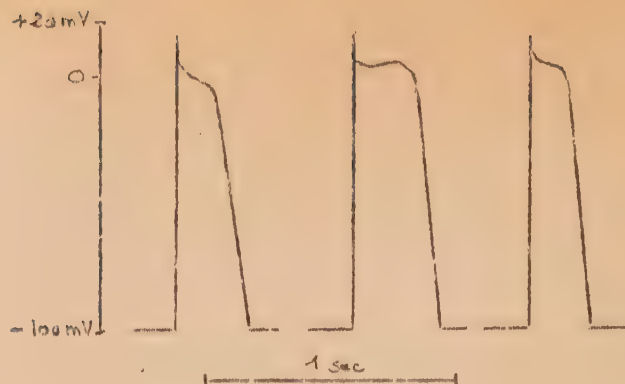


Figure 15.

Action de l'adrénaline sur le tissu myocardique ventriculaire.

A gauche : fibre normale

Au milieu : Sous l'effet de l'adrénaline modification du plateau en amplitude et en durée.

A droite : après lavage la durée du plateau est moindre qu'au début de l'expérience, alors que son amplitude n'est pas encore redevenue normale.

Lors de passages successifs l'adrénaline renouvelle ses effets, mais pour cela il est nécessaire d'augmenter la concentration et on aboutit rapidement à un épuisement de la fibre.

Si on fait agir l'adrénaline à concentration forte I pour 10.000 par exemple les effets observés sont analogues, mais les tracés évoluent rapidement vers le flutter sans aucune réversibilité.

Après avoir effectué plusieurs passages successifs à des concentrations faibles, l'action toxique est plus lente à apparaître, une préparation pouvant supporter des concentrations allant jusqu'à 3 pour 10.000.

Parmi les faits observés, ces derniers sont en accord avec la théorie des pointes potentiels de Straub (1907).

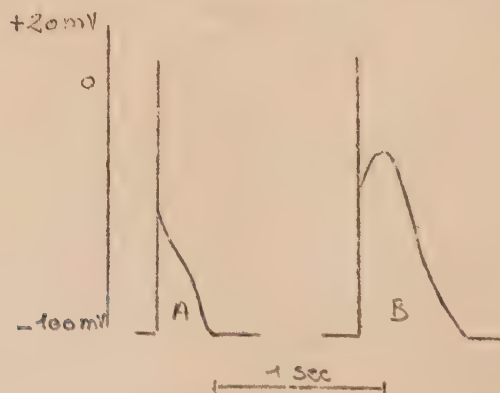


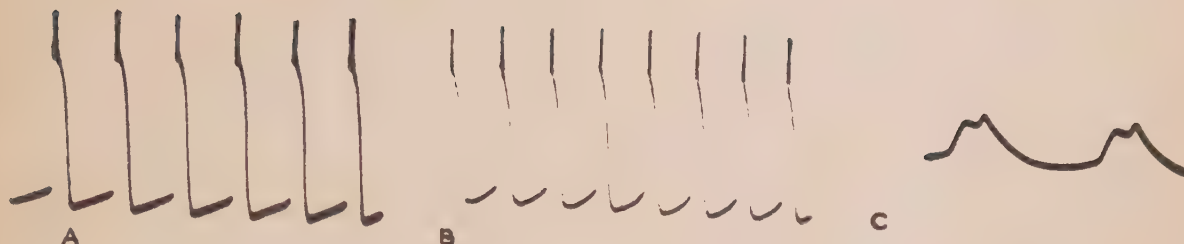
Figure 16.

Action de l'adrénaline sur le tissu myocardique auriculaire.

En A) fibre normale

En B) l'adrénaline augmente le plateau en amplitude et en durée.

1.



3.

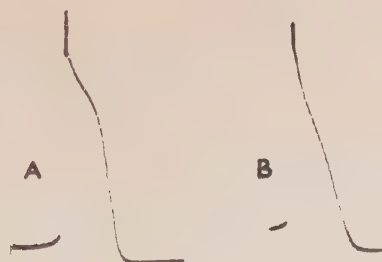


Planche V :

1) Action de l'adrénaline

- A) Tissu myocardique ventriculaire sous l'action de l'adrénaline : déformation du plateau.
- B) Durant l'action de l'adrénaline, on a superposé plusieurs tracés mettant en évidence les déformations du plateau.

2) Action des digitaliques

- A) Fibre de Purkinje normale
- B) La thévétine fait baisser le potentiel de membrane. Le rythme est accéléré, le seuil a augmenté.
- C) Déformation particulière du tracé lors de la phase toxique.

3) Action de la quinidine.

- A) Fibre de Purkinje normale
- B) Aspect triangulaire du plateau obtenu sous l'effet de la quinidine. Cette déformation n'est pas spécifique de la quinidine.

ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE ET EFFET GASKELL.

L'action de l'acétylcholine sur le tissu myocardique a donné lieu à de nombreux travaux dont l'interprétation est fondamentale pour la compréhension des mécanismes freinateurs et ceux de l'activation cardiaque.

Monnier et Dubuisson (1934) utilisant des électrodes externes ont montré qu'il est possible avec une technique correcte de mettre régulièrement en évidence l'effet Gaskell (1887).

Jusque là fort discuté, cet effet est caractérisé par l'accroissement du potentiel de membrane du myocarde lors de l'excitation du vague et une diminution de ce potentiel lors de l'excitation des nerfs accélérateurs. Cet effet s'obtient aussi facilement avec les poisons mimétiques.

Rienmüller (1933) avait montré qu'un électronus dépolarisant le sinus auriculaire, s'accompagne d'une accélération du rythme. C'est là d'ailleurs une propriété générale des tissus excitables. En effet on l'obtient dans certaines conditions sur le nerf, lequel présente une activité rythmique sous l'influence d'une forte dépolarisation, activité d'autant plus rapide que la dépolarisation est plus forte. C'est le tétanos de fermeture de Pflüger, que l'on retrouve plus ou moins marqué sur la plupart des nerfs.

Il existe toutefois d'une manière particulièrement nette sur les nerfs de crustacés (Jasper et Monnier 1933).

Sur la fibre de Purkinje, très dépolarisée et de ce fait silencieuse, c'est un électronus repolarisant qui facilite l'activité spontanée mais seulement dans la mesure où il est suivi d'une dépolarisation réactionnelle du tissu (Coraboeuf, Distel, Boistel 1954).

Le rythme ne dépend pas seulement du niveau du potentiel de membrane. L'effet Gaskell, c'est à dire les variations du potentiel de membrane et les variations du rythme ne sont pas absolument parallèles. (Monnier et Dubuisson 1934).

Sur la fibre de Purkinje isolée les méthodes micro-électrophysiologiques nous ont permis de retrouver les caractéristiques de l'action de l'acétylcholine : diminution de la durée du potentiel d'action, augmentation du potentiel de membrane, élévation du seuil. (Fig. 17)

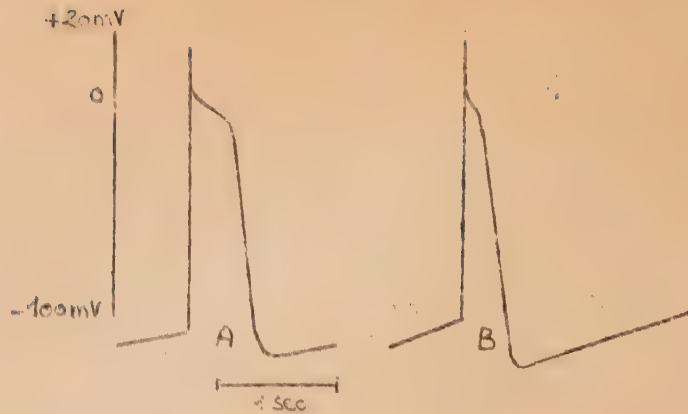


Figure 17.

Action de l'acétylcholine.

En A) fibre de Purkinje normale.

En B) l'acétylcholine diminue la durée du potentiel d'action et élève le seuil.

Les mêmes résultats ont été obtenus sur l'oreille de chat (Burgess et Terrioux 1953) ou de chien (Hoffman et Suckling 1953).

La diminution de la durée du potentiel d'action laisserait prévoir une accélération du rythme mais l'élévation du seuil est à elle seule capable d'expliquer le ralentissement.

En effet, pour une pente donnée de la phase de dépolarisation lente le seuil est atteint plus tardivement s'il est élevé que s'il est bas. C'est bien ce qui s'observe avec l'acétylcholine. (Fig. 18)

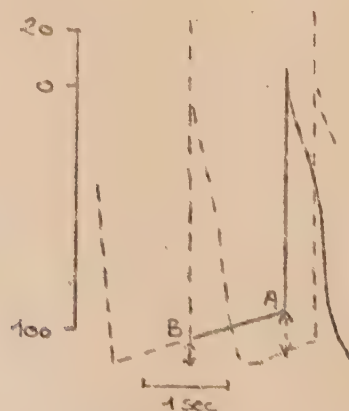


Figure 18.

Ralentissement du seuil sur le rythme.

En A) potentiel d'action à seuil élevé.

En B) potentiel d'action à seuil bas. Pour une pente identique de dépolarisation lente, la valeur du seuil sera atteinte plus ou moins tôt, par conséquent le potentiel d'action apparaîtra plus ou moins tôt, ce qui aura pour conséquence de modifier le rythme.

Les relations qui unissent le rythme et le seuil se retrouvent dans d'autres circonstances. C'est ainsi que le froid ralentit toutes les phases du potentiel d'action et de ce fait ralentit le rythme, mais un ralentissement plus important est observé quand en plus il élève le seuil (Coraboeuf et Weidmann 1953).

L'inverse ou baisse du seuil et accélération du rythme peut s'observer en d'autres circonstances (action des digitaliques).

ACTION DES DIGITALIQUES.

La méthode des microélectrodes a été appliquée à l'étude de quelques digitaliques par Woodbury L.A. et Hecht (1951-1952) sur le ventricule de grenouille, par Fingl E. et Woodbury L.A. (1952) sur le tissu cardiaque embryonnaire du poulet, par Coraboeuf E., De Lozé C., Boistel J. (1953) sur la fibre de Purkinje du chien.

Les résultats obtenus par ces auteurs sont assez différents.

La différence porte sur ce qui est considéré comme caractéristique de l'action digitalique.

Pour expliquer cette divergence on peut évoquer la différence du matériel utilisé, mais il ne faut pas négliger les conditions différentes dans lesquelles ont été faites ces expériences et les données les plus classiques de la pharmacologie font prévoir pour les digitaliques une action complexe dans laquelle le degré de fixation du produit intervient en premier lieu.

Pour Coraboeuf, De Lozé, Boistel l'action de la digitaline la concentration de 5 à 50 pour 1.000.000 sur la fibre de Purkinje de chien évolue en trois phases de succession très rapide : 1) accélération du rythme et baisse du seuil

- 2) élévation marquée du seuil avec ralentissement du rythme et diminution de l'amplitude du potentiel d'action
- 3) baisse du potentiel de membrane jusqu'à l'arrêt de toute activité électrique.

Ces auteurs pensent retrouver la toxicité particulière de la digitaline pour le faisceau de His.

Pour Woodbury et Hecht sur le ventricule de grenouille isolé la digitaline produit d'abord une augmentation légère de la durée du potentiel d'action puis une diminution marquée allant jusqu'à 9/10 de la valeur initiale. On observe alors une modification typique du plateau caractérisée par une augmentation de la pente de la phase I, une diminution de la durée des phases 2 et 3. Enfin la pointe du potentiel d'action disparaît et tardivement le potentiel de membrane baisse.

Les autres digitaliques : ouabafine, lanatoside C, scillarène B, K stophantine n'ont pas d'action différente.

Ces auteurs étudient la corrélation des enregistrements cellulaires et de l'électrocardiogramme ainsi que du mécanogramme.

Pour Fingl, Woodbury et Hecht, sur le myocarde embryonnaire de poulet, le potentiel de membrane reste inchangé,

L'amplitude du potentiel d'action diminue, la durée du potentiel d'action augmente puis diminue, la vitesse de la phase I diminue, celle des phases 2 et 3 augmente.

Ces résultats suggèrent deux remarques. Sur le cœur entier l'accélération tardive est déjà un signe d'intoxication, l'accélération précoce avec conservation du tracé du potentiel d'action n'a pas forcément la même signification, d'autant plus que dans le ralentissement digitalique interviennent des facteurs étrangers au tissu cardiaque proprement dit.

L'apparition inévitable d'une phase d'intoxication irréversible avec la digitaline observée par cette méthode est en contradiction avec la thérapeutique cardiologique la plus classique.

Pour l'expliquer Coraboeuf, De Lozé, Boistel invoquent les propriétés particulières du faisceau de His. On peut aussi penser que la durée d'expérience, limitée par la durée de survie du tissu cardiaque isolé, commande une action plus brutale que la plus massive des digitalisations thérapeutiques.

Mais l'hypothèse la plus vraisemblable nous paraît être que l'accumulation et la fixation particulièrement rapide et énergique de la digitaline, ne permet pas une action suffisamment ménagée pour qu'il en soit autrement. Aussi il nous a semblé intéressant d'essayer d'obtenir cette action avec la lanatoside C et la thévétine dont la fixation sur le tissu cardiaque est faible. (Rothlin et Kallenberger 1950).

Il est abusif de pousser trop loin l'analogie entre la digitaline, la lanatoside C et la thévétine. Il s'agit en fait de substances assez différentes par leurs propriétés pharmacodynamiques. Cette analogie nous a cependant paru une approximation valable du fait que les expérimentateurs qui ont appliqué les méthodes microélectrophysiologiques à l'étude des tonicardiaques n'ont pas noté entre eux de différences appréciables.

A la concentration de 4 pour 100.000, sur le muscle ventriculaire du chien, la lanatoside C permet d'obtenir une augmentation d'amplitude des potentiels d'action quand celle-ci est initialement faible, d'autre part cette action n'est pas nécessairement suivie d'une phase d'intoxication irréversible.

L'absence de phase toxique peut être observée même sur tissu de Purkinje. Nous avons obtenu aussi une diminution à l'excitabilité de la préparation mais pas de modification appréciable du plateau. L'action la plus nette du lanatoside C reste un effet stimulant sur les préparations fatiguées qui, s'il n'est pas constant est remarquable, nous l'avons observé sur le tissu myocardique ventriculaire

et sur le tissu conducteur

Soumis à des concentrations de thévétine de 1 pour 60 000 à 1 pour 10 000 le tissu conducteur de chien présente une augmentation de l'amplitude des potentiels d'action d'autant plus nette que celle-ci était initialement faible. Cette action s'accompagne d'une accélération du rythme avec parfois des irrégularités.

L'action de la thévétine sur le seuil est comparable à celle de la digitaline. La phase d'intoxication irréversible ne suit pas nécessairement mais il est facile de l'obtenir par des passages répétés, elle est moins brutale que celle de la digitaline, dans ce cas, on observe une baisse du potentiel de membrane sans modification nette du plateau, les tracés s'altèrent progressivement sans modification caractéristique jusqu'à un stade avancé.

A ce stade terminal on voit apparaître un bifidisme particulier où le premier accident à dépolarisation rapide est suivi d'un plateau de courte durée sur lequel se greffe un rebondissement de quelques millivolts qui à l'opposé des "after potentiels" habituels est plus arrondi et plus élevé que le premier stade de dépolarisation.

Des tracés voisins s'observent d'ailleurs avec la digitaline (planche V 2)

Sur une préparation en très mauvais état l'effet toxique est aussi fréquent que l'effet tonique. Sur une telle fibre présentant des potentiels d'action très altérés voire ne présentant aucune activité électrique et ayant cessé de battre on note quelques secondes après l'adjonction de thévétine des contractions synchrones de la préparation qui ont une amplitude inusitée telle qu'il est le plus souvent impossible d'obtenir un enregistrement électrique.

Quand cet enregistrement est obtenu, les potentiels d'action sont de grande amplitude, le rythme accéléré. Cette action dure quelques dizaines de secondes. Brutale et transitoire elle se renouvelle mal. Le plus souvent l'activité électrique et mécanique de la préparation cesse brusquement.

Les digitaliques étudiés ont sur le tissu cardiaque isolé exploré par électrodes capillaires, une action extrêmement complexe et variable suivant les conditions d'expérience.

L'action chronotrope négative n'est observée que tardivement ce qui confirme indirectement la participation vagale.

L'action inotrope positive a été signalée par Woodbury et Hecht (1953) par comparaison du tracé électrique et du tracé mécanique.

Les variations de la vitesse de propagation de l'activation n'ont pas été mesurées ce qui nécessiterait l'emploi de deux enregistrements simultanés.

Mais c'est l'action bathmotrope négative que nous avons le plus facilement retrouvée. Elle se traduit par une diminution de l'excitabilité électrique du tissu contractile et une élévation du seuil du tissu conducteur.

ACTION DE L'AMINO, 6-METHYL, 2-HEPTANOL, 2 SUR LES POTENTIELS CELLULAIRES DU TISSU CARDIAQUE ISOLE.

Différents auteurs ont étudié par des méthodes variées l'action cardiaque des aminoalcools. Parmi les différents produits essayés l'amino, 6-méthyl, 2-heptanol₂ ou 283I R.P. a présenté des propriétés cardiotoniques expérimentales telles que la comparaison avec les digitaliques a paru s'imposer. (Jackson 1946, 1947, Walton et Brodie 1949, Loubatières 1949, 1951, 1953, Girard, Loubatières, Latour 1950, Walton et Gazes 1951, Marsh et Herring 1951, Chapelier 1951).

On a observé une action inotrope + et légèrement chronotrope + sur le muscle papillaire isolé à la concentration de 1 pour 20 000, sur le chien entier, à la dose de 5mg/kg la possibilité de ranimer plusieurs fois de suite un cœur arrêté par syncope due au Somnifène ou à différents traumatismes opératoires, ou encore à combattre efficacement le collapsus provoqué par le 4052 R.P., 4606 R.P., 4560 R.P., différents barbituriques.

Ce produit fait baisser la pression des cavités droites mesurée par sondes cardiaques en particulier chez les mitraux et présente en outre de ses propriétés tonocardiaques et vaso-motrices (en chirurgie) une action potentiolatrice nette des digitaliques.

Coraboeuf et Boistel (1953) ont étudié l'action du 283I R.P. sur la fibre de Purkinje par microélectrodes.

Nous avons eu l'occasion d'effectuer de nombreux essais avec ce produit qui a l'avantage de ne présenter aucune toxicité pour les tissus cardiaques.

Sur le tissu de Purkinje à la concentration de 0,25 pour 1000, le 283I R.P. produit une légère accélération du rythme qui passe de 46 (rythme ventriculaire) à 54. Le plateau s'élève de 100 à 120 mV.

Dans les cas les plus favorables cette augmentation du plateau peut aller jusqu'à la disparition de la pointe. Parfois on observe la surélévation du plateau dans sa partie terminale donnant l'aspect de décrochement.

Les contractions observées dans la cuve sont beaucoup plus amples.

Cette action est réversible : la pointe est la première à réapparaître, l'abaissement du plateau est progressif, enfin le rythme se ralentit.

Cette action est renouvelable, sa durée est fonction du maintien de la concentration.

Nous n'avons jamais noté d'effet toxique même à une concentration de 1 pour 1.000.

Sur une préparation en mauvais état, à potentiel de membrane bas, ne présentant que des potentiels d'action de faible amplitude ou même ne manifestant aucune activité électrique le 283I R.P. à 0,25 pour 1000 fait réapparaître assez souvent des potentiels d'action normaux. (Coraboeuf et Boistel 1950)

Même si la préparation n'a subi aucune agression chimique cette action n'est pas constante et ne s'observe que dans les 2/3 des cas.

Sur une préparation maintenue sous CO₂ à 20 % et ne présentant plus qu'une activité électrique à peine perceptible au point qu'un bref retour à l'oxygène ne donne aucune amélioration des tracés, le 283I R.P. à 0,5 pour 1000 restaure des potentiels d'action normaux après une succession de tracés qui reproduisent en sens inverse les différents stades de l'intoxication par le CO₂.

Les potentiels d'action normaux se maintiennent pendant une vingtaine de minutes.

Quelles que soient les conditions d'expérience cette action du 283I R.P. s'observe fréquemment. Elle est plus ou moins renouvelable suivant l'état initial de la préparation. Transitoire, elle ne porte parfois que sur quelques potentiels d'action et en définitive si elle permet d'obtenir des potentiels d'action normaux il ne semble pas que le 283I R.P. prolonge la durée de la survie d'une fibre en mauvais état.

Cette action du 283I R.P. ne dépend pas seulement de l'état initial de la fibre mais aussi des agressions auxquelles cette dernière a été soumise.

Elle est remarquable sur la fibre soumise à l'action du CO₂, sur la fibre qui a battu pendant longtemps spontanément ou sous l'influence de stimulations électriques. Elle est très faible pour la fibre soumise à l'action de l'adrénaline, des scillarènes, de la thévétine, de la quinidine, du 4560 R.P. .

Son action sur la fibre dont le fonctionnement est altérée par des variations de pH mérite de retenir l'attention.

Si on substitue au Tyrode normal une solution qui n'en diffère que par le taux de bicarbonate et dont le pH est voisin de 6 les tracés obtenus sont analogues à ceux obtenus par action du CO₂. Mais là nous n'avons observé aucune réversibilité avec le 283I R.P. au contraire de ce qui se produit pour le CO₂, la réversibilité étant obtenue au contraire par adjonction de bicarbonates.

Si on compare les résultats obtenus sur le 283I RP par la méthode des microélectrodes et les autres méthodes, ils ne sont pas rigoureusement superposables mais ils concordent pour reconnaître à ce produit une activité cardiaque intéressante ; cependant on ne peut lui attribuer le qualificatif de digitalique que certains auteurs ont proposé, son action cellulaire se rapprochant davantage de celle de l'adrénaline que de celle des glucosides cardiotoniques.

RECHERCHES SUR LA TOXICITE CARDIAQUE DU CHLORURE DE CHLORO-3 (DIMETHYLALINO-3' PROPYL) 10 PHENO-THIAZINE (4560 RP) .

L'action cardiaque du 4560 RP a été étudiée sur le coeur isolé de grenouille, sur l'oreillette isolée de lapin et sur le lapin entier (Courvoisier et Coll. 1953).

On connaît aussi l'action du cocktail lytique sur le coeur de chien (Lian et coll. 1953)

La pratique médicale et chirurgicale nous apporte aussi quelques renseignements (Laborit 1953, Lian 1953).

Nous avons précisé les modalités de son action toxique sur le tissu conducteur isolé. D'autre part aux doses subtoxiques on observe un ralentissement du rythme cardiaque qui dans la théorie de l'hibernation pouvait passer pour une inhibition passagère des tissus.

Enfin aux doses thérapeutiques on note parfois chez l'homme une accélération cardiaque qui fait penser à une sensibilité adrénolytique et sympatholytique.

Les effets ont été effectués dans des conditions précédemment décrites mais la lenteur de la mise en solution du 4560 RP à pH7 et son insolubilité aux concentrations supérieures à 1 pour 10 000 nous ont conduit à effectuer quelques expériences à pH 6 en diminuant de 9/10 la quantité de bicarbonates de la solution de Tyrode habituellement utilisée. Il est à noter qu'à ce pH le fonctionnement du tissu

cardiaque est déjà notablement altéré; altérations qui rappellent celles produites par l'action du CO₂ (Coraboeuf et Boistel 1953). Nous avons limité cette étude aux fibres de Purkinje battant spontanément.

Dans des conditions de pH et d'équilibre ionique voisines de celles de l'organisme tant que la concentration de 4560 RP ne dépasse pas 1 pour 75 000 la fibre de Purkinje en bon état n'est pas influencée.

Dès que la concentration atteint 1 pour 25 000 on observe en quelques minutes une accélération du rythme cardiaque avec parfois des irrégularités transitoires.

Les passages successifs à cette concentration produisent une légère diminution de son amplitude et ralentissement du rythme. Ce ralentissement est différent de celui produit par le froid lequel ralentit le rythme en augmentant la durée du potentiel d'action (Coraboeuf et Weidmann 1954).

Si on continue à soumettre la fibre de Purkinje à des passages répétés dans du tyrode additionné de 4560 RP à 1 pour 25 000, on observe une baisse du potentiel de membrane une altération du potentiel d'action pour aboutir après un stade de "flutter" à l'arrêt de toute activité électrique.

Dès le stade "flutter" l'action du 4560 RP est irréversible en ce sens que des lavages répétés avec du Tyrode normal n'ont aucune valeur. On n'obtient aucune amélioration avec le 2831 RP qui avait permis à Mr Loubatières de combattre efficacement sur le chien entier la syncope cardiaque produite par le 4560 RP (1953).

Le 4560 RP ne fait jamais apparaître à la période d'intoxication les altérations caractéristiques d'un abaissement de pH : after potentiels, rythme bi ou trigéminé, avant le stade flutter au contraire si on ajoute à une solution de Tyrode à pH 6 du 4560 RP à 1 pour 25 000 au stade "after potentiel" ceux-ci disparaissent ; mais on observe les troubles des tracés propres au 4560 RP : diminution de la durée du potentiel d'action avec ralentissement du rythme après une phase transitoire d'accélération. Le passage à du Tyrode à pH7 sans 4560 RP ne fait réapparaître qu'une activité électrique mineure et transitoire, alors que l'intoxication par une baisse de pH est parfaitement réversible. (Planche IV).

A des concentrations supérieures à 1 pour 25 000 l'action toxique du 4560 RP est rapide, on n'observe pas les phases intermédiaires.

Sur une fibre fatiguée le 4560 RP accélère sa déchéance physiologique.

La concentration de 1 pour 25 000 peut être obtenue dans les cavités cardiaques par injection intraveineuse.

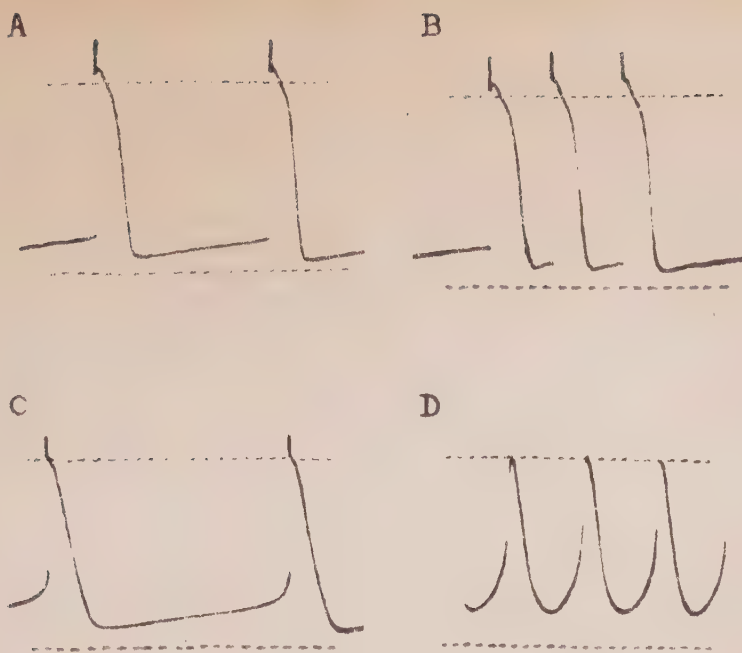
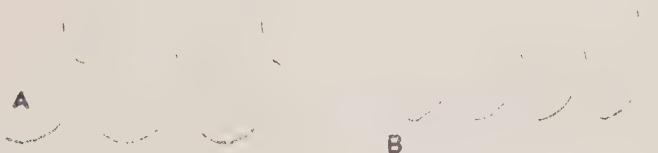


Planche IV :

Action du 4560 RP sur le tissu cardiaque

- A) Tissu normal
- B) Accélération et irrégularités du rythme sous l'effet du 4560 RP
- C) Ralentissement consécutif avec modification du plateau
- D) "Flutter".



Action du 4560 RP à pH 6.

- A) Fibre de Purkinje présentant une tendance à l'after potentiel sous l'influence du pH.
- B) La même fibre soumise au 4560 disparition de l'after potentiel.

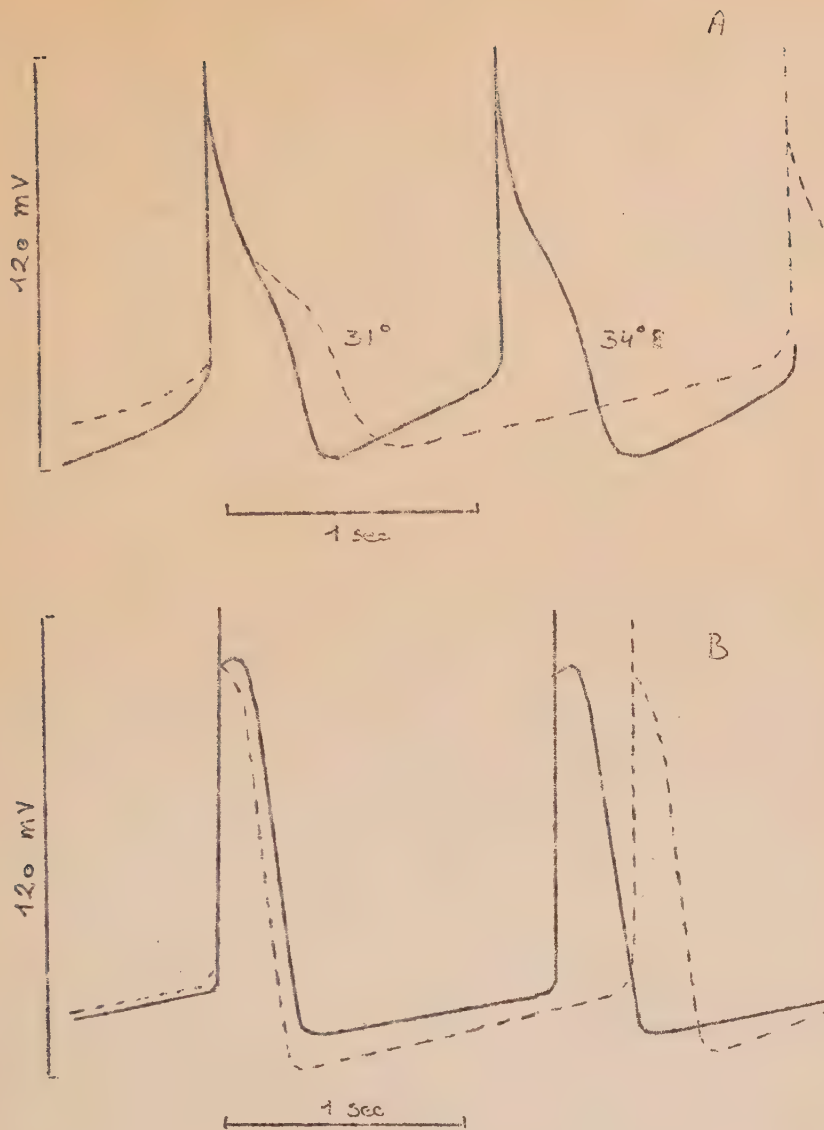


Figure 19.

Action comparée du froid et du 4560 RP sur le ralentissement du rythme.

En A) ralentissement obtenu par le froid : allongement de la durée de toutes les phases du potentiel d'action (Coraboeuf et Weidmann 1954 *Helvetica physiologica acta*).

En B) ralentissement par le 4560 RP s'accompagnant d'une diminution de la durée du potentiel d'action (Coraboeuf, Distel, Lavigne, Boistel 1954 *C.R. Ac des Sc.*)

Bien que les conditions expérimentales où nous nous sommes placés sont très différentes des conditions thérapeutiques, il n'est pas exclu que ce produit puisse présenter des contre-indications cardiaques.

TOXICITE COMPAREE DU SULFATE DE QUINIDINE, DU 4-AMINE
4 DIETHYLAMINE-PROPYLAMINE-DIPHENYLSULFONE, ET DU
FLUORURE DE SODIUM.

Nous avons effectué quelques essais avec des produits très différents d'action cardiaque connue : le fluorure de sodium comme inhibiteur enzymatique des métabolismes cellulaires, le 4-amine 4'diethylamine-propylamino-diphénylsulfone. (2489 F) proposé comme fibrillant standard par Jacob J. (1936), le sulfate de quinidine comme antifibrillant.

Notre but était de déterminer les concentrations toxiques et les modalités de cette toxicité.

Nous avons résumé nos résultats dans le tableau suivant :

	Sulfate de quinidine	2489 F	FaNa
Fibres étudiées	Purkinje	Purkinje ventricule	Purkinje oreillette
Concentration	1 pour 10 000	1 pour 10 000	5 pour 10 000
Potentiel de membrane	diminué tardivement	diminué	diminué
Potentiel d'action	diminué	diminué	diminué
Rythme	variable	variations	inchangé
Pointe	diminue	inchangée	inchangée
Hauteur du plateau	inchangée	inchangée	diminuée
Seuil	augmenté	augmenté	augmenté
Reversibilité	incomplète	complète	complète irréversibilité à concentration plus forte
Particularités	aspect triangulaire du plateau	sur Purkinje aspect triangulaire du plateau sur ventricule : allongement de la période réfractaire et du temps de latence	sur Purkinje : aspect triangulaire du plateau

CONCLUSIONS

L'activité globale du tissu cardiaque a été étudiée depuis un siècle mais depuis 1949, les méthodes micro-électrophysiologiques, dont nous avons exposé brièvement l'historique et les techniques permettent d'enregistrer directement l'évolution et les variations des potentiels cellulaires.

Sur des fibres cardiaques en survie, des tracés spécifiques permettent de distinguer trois types principaux de tissus cardiaques suivant le niveau anatomique du prélèvement : le tissu conducteur, le tissu myocardique auriculaire, le tissu myocardique ventriculaire.

On peut ainsi individualiser par des caractéristiques électrophysiologiques la zone où, sur une préparation isolée naît l'activation cardiaque et à partir de laquelle elle se propage. A ce niveau, ou pace-maker, au cycle habituel de l'activité propagée se superpose un cycle de variations rythmiques de faible amplitude non propagé. Ces variations de la polarisation cellulaire, en apparence mineures, cette instabilité du potentiel de membrane semble conditionner et localiser la fonction rythmogène.

Durant la période de survie, ou sous l'influence d'aggressions variées les tracés électriques se modifient ou s'altèrent. Les modifications les plus suggestives sont obtenues par l'emploi de substances pharmacodynamiques : médiateurs, tonocardiaques, toxiques.

Certaines substances comme l'adrénaline, le 283I RP, le lanatoside C, la thévétine restaurent l'activité électrique d'une préparation en mauvais état.

Les modalités toxiques ou les modificateurs spécifiques des tracés nous ont permis de retrouver au niveau de la cellule les actions cardiaques de certaines substances : acétylcholine, digitaline, 4560 RP. Mais les méthodes microélectrophysiologiques permettent une analyse plus fine de cette action en rapport avec les différentes fonctions et les différentes phases du cycle d'activité cardiaque.

Nous pensons que l'emploi de microélectrodes permet d'aborder sous un angle nouveau des problèmes de physiologie ou de pharmacodynamie cardiaque auxquels les méthodes classiques n'ont pas apporté de solution satisfaisante.

Vu : Le Président de Thèse

R. HAZARD

Vu : Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- Bacq Z.M. et Monnier A.M.
Arch. Internat. de Physiol. 1935 40 467.
- Boiler E.
Amer.J. Physiol. 1953 138 273
- Brady A.J., Hecht H.H.
Fédération proceedings 1953 Vol.12 n°1
- Burgen A.J., Terroux E.
J. of Physiol. vol.120 n°4 p.449
J. of Physiol. 119 139-152
- Chapellier J.
Thèse Fac. Med. Montpellier 1951.
- Coraboeuf E. , Boistel J.
C.R. Soc. Biol. 1953 147 p.654
1953 147 p.774
- Coraboeuf E. , Distel R. Boistel J.
C.R. Soc. Biol. 1953 147 p.1757
- Coraboeuf E. , Distel R. , Boistel J.
J. Physiol. 1954 46 p.309
- Coraboeuf E., Distel R. Lavigne S. Boistel J.
C.R. Ac. des Sciences 1954 239 p.189
- Coraboeuf E. De Lozé C. Boistel J.
C.R. Soc. Biol. 1953 147 p.1169
- Coraboeuf E. Weidmann S.
C.R. Soc. Biol. 1949 143 p.1329
C.R. Soc. Biol. 1949 143 p.1360
Helv. Physiol. Acta 1954 12 p.32
- Coraboeuf E. Zacouto F. Boistel J. Distel R.
C.R. Soc. Biol. 1954 148 p.68
- Courvoisier S. Fournel J. Ducrot M. Kolsky M. Koetchet P.
Arch. Int. Pharmacod. et Thérapie 1953 93 p.305

- Curtis H.J. Cole K.S.
 J. Cell. comp. Physiol. 1940 15 147
 J. Cell. comp. Physiol. 1942 19 135
- Draper M.H. Weidmann S.
 J. of Physiol. 1951 115 n°1 p.74
- Fingl E. Woodbury L.A. Hecht H.H.
 The J. of Pharmacol. and Exp. Therapeutics 1952
104 n°1 p.103
- Frédéricq H.
 C.R. Soc. Biol. 1925 92 739
 Arch. Internat. de Physiol. 1936 27 42
- Gaskell W.H.
 Jour. of Physiol. London 1887 8 404
- Giraud G. Loubatières A. Latour H.
 Com. Soc. Sc. Med. et Biol. Montpellier 17-2-1950
 Presse Médicale 1950 58 1165
- Graham J. Gérard R.W.
 J. Cell. Comp. Physiol. 1946 28 99
- Hecht H.H.
 Am. Heart J. 1946 36 p.39
 Archives of Inter. Med. 1949 84 p.711
 Circulation 1953 7
- Hecht H.H. Woodbury L.A.
 Circulation 1950 II
- Hecht H.H. Woodbury L.A. Woodbury J.W. Christspherson R.
 J. of Clinical Investigation 1950 29 p.820
- Hoffman B.F. Suckling E.E.
 The Amer. J. of Physiol. 1953 173 n°2 p.312
 The Amer. J. of Physiol. 1952 170 p.357
- Hodgkin A.L.
 Biological reviews 1951 26 p.339
- Hodgkin A.L. Huxley A.F.
 Nature Lond. 1939 144 p.710
 J. Physiol. 1945 104 p.176
- Hodgkin A.L. Katz B.
 J. Physiol. 1946 108 43

- Jackson D.E.
Anesth. et Analges. 1947 n°26 p.1
Anesth. et Analges. 1946 n°27 p.61
- Jacob J.
Therapie 1953 8, p.163
- Jasper H.H. et Monnier A.M.
C.R. Soc. Biol. 1933 112 233
- Lapicque M. Weil C.
Chronaxie des fibres de Purkinje dans le coeur de
divers mammifères Doin Paris 1934
C.R. Soc. Biol. 1934 91 p.368
- Ling G.
Fed. Proc. 1948 7 p.72
- Ling G. Gerard R.W.
J. Cell. Comp. Physiol. 1949 34 p. 313,382,397.
- Loubatières A.
C.R. Soc. Biol. 1949 143 p.85 et 155
Arch. Inter. Pharmacodynamie 1951 85 p.49 et 333
Montpellier Medical 1953 34 p.362
- Marmont G.
J. Cell. Comp. Physiol. 1949 34 p.351
- Marsh-D.F. Herring D.A.
Jour. Pharmacol. Exper. Therap. 1951 103 p.178
- Monnier A.M.
Arch. Internat. de Physiol. 1933 37 337
- Monnier A.M. et Dubuissson M.
Arch. Int. Physiol. 1934 38 180
Arch. Int. Physiol. 1934 38 207
- Movitt E.R.
Digitalis and other cardiotonic drugs
Oxford University 1949 N.Y.
- Nastuk W.L. Hodgkin A.L.
J. Cell Comp. Physiol. 1950 35 p.39
- Nonindez J.F.
Am. Heart J. 1953 26 n°577

- Osterhout W.J.V.
Biol. Rev. 1931 8 p.369
- Rienmuller J.
Pfluggers Arch. 1923 199 579
- Rothlin E. et Kallenberger A.
Arch. Internat.Pharmacodyn. 1950 81 520
- Trautwein W. et Dudel J.
Pfluggers Arch. 1954 260 24
- Trautwein W. Gottstein V. Dudel J.
Pfluggers Arch. 1954 260 40
- Trautwein W et Zink K.
Pfluggers Arch. 1953 256 68
- Van Bogaert A. Veil C.
S.R. Soc. Biol. 1931 107 p. 1280
- Veil C. Van Bogaert A.
C.R. Soc. Sc. 1930 191 p.1077
- Waller A.D.
J. of Physiol. London 8 229
- Walton R.P. Frodie D.J.
J. Pharmacol. Expe. Therap. 1949 96 p. 343
- Walton R.P. Gazes P.
Southern Med.J. 1951 44 418
- Weidmann S.
J. Physiol. 1951 114 p.372
J. Physiol 1951 115 p.227
J. Physiol. 1953 116 p.348
- Wiggers
Am.J. Physiol. 1937 118 p.333
- Wintrebert P. et Yung Ko-Ching
C.R. Acad. Sc. 1926 183 455
- Woodbury I.A. Hecht H.H.
Am. J. of Physiol. 1951 167
Circulation 1952 6 p.172

Woodbury L.A. Hecht H.H. Christopherson A.P.
Am.J.Physiol. 1951 164 p.307

Woodbury L.A. Woodbury J.W. Hecht H.H.
Circulation 1950 1 p.364

Woodbury J.W.
J.Cell.Comp.Physiol. 1952 32 p.323

Woodbury J.W. Woodbury L.A.
Fed. Proc. 1950 9 p.139

TABLE DES MATIERES

Historique	1.
Technique : matériel, expérimentation in situ, électrodes et enregistrement, préparation des tissus, stimulation	3
Physiologie : Caractéristiques passives, caractéristiques actives, le potentiel de membrane, le potentiel d'action, les différentes phases du potentiel d'action, excitabilité, les prépotentiels, la préparation en survie, les différents tissus cardiaques, relations entre les différents éléments du tracé	9
Pharmacodynamie : technique, action de l'adrénaline, acétylcholine et effet Gaskell, digitaliques, 283I RP, 4560 RP, fluorure de Na, quinidine, fibrillants	30
Bibliographie	48.

-:-:-:-:-

